

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simvastatin SanoSwiss 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Simvastatin SanoSwiss 80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 525,84 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Simvastatin SanoSwiss 80 mg on tummanvaaleanpunainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre tabletin toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esimerkiksi liikunta, laihdutus) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Homotsygoottisen perinnällisen hyperkolesterolemian (HoFH) hoitoon ruokavalion ja muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos tällaiset hoidot eivät sovi.

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastavuuden vähentämiseen yhdistettynä muiden vaaratekijöiden hoitoon ja muuhun sydäntä suojaavaan hoitoon (ks. kohta 5.1), kun potilaalla on oireinen ateroskleroottinen sepelvaltimotauti tai diabetes mellitus ja joko normaali tai suurentunut seerumin kolesterolipitoisuus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Simvastatiiniannos on 5–80 mg vuorokaudessa suun kautta yhtenä annoksena iltaisin. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa, mutta ei useammin kuin neljän viikon välein. Maksimiannos on 80 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin. 80 mg:n annosta suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea

hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joille hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hyperkolesterolemia

Potilaan on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio, jota tulee jatkaa simvastatiinihoidon ajan. Tavallinen aloitusannos on 10–20 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin. Jos potilaan LDL-kolesterolin tuntuva (yli 45 %) alentaminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa yhdellä 20–40 mg:n vuorokausiannoksella iltaisin. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella suositeltu simvastatiinin aloitusannos on 40 mg vuorokaudessa iltaisin. Simvastatiinia tulee antaa näille potilaille muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos tällaisia hoitoja ei ole saatavilla.

Lomitapidia samanaikaisesti simvastatiinin kanssa saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saa olla yli 40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

Tavallinen simvastatiiniannos on 20–40 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin potilaille, joilla on suuri sepelvaltimotaudin vaara (hyperlipidemiaan liittyen tai ei). Lääkehoito voidaan aloittaa samaan aikaan ruokavaliohoidon ja liikunnan kanssa. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Muu samanaikainen hoito

Simvastatiini on tehokas sekä yksin että yhdessä sappihappoja sitovien aineiden kanssa käytettynä. Simvastatin SanoSwiss pitäisi ottaa joko > 2 tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai > 4 tuntia näiden jälkeen.

Samanaikaisesti fibraatteja, muita kuin gemfibrotsilia (ks. kohta 4.3) tai fenofibraattia saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia, diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä valmisteita saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen hoidettaessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Yli 10 mg:n vuorokausiannosten antamista potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), tulee huolellisesti harkita. Jos yli 10 mg:n vuorokausiannos katsotaan tarpeelliseksi, hoito on aloitettava varoen.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 10–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille (puberteettikehityksen aste pojilla vähintään II Tannerin luokituksen mukaan ja tytöillä kuukautisten alkamisesta vähintään vuosi) tavanomainen suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa iltaisin. Ennen simvastatiinihoidon aloittamista lasten ja nuorten tulee aloittaa tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio, jota tulee jatkaa simvastatiinihoidon ajan.

Suositusannos on 10–40 mg/vrk ja suositeltu maksimiannos 40 mg/vrk. Annostus on yksilöllinen ja tulee säätää hoitotavoitteen mukaan noudattaen voimassaolevia hoitosuosituksia lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Annosmuutosten välissä on aina oltava vähintään neljä viikkoa.

Kokemusta simvastatiinin käytöstä esipuberteetti-ikäisten lapsipotilaiden hoidossa on vain niukasti.

Simvastatin SanoSwiss 80 mg -tabletteja voidaan käyttää 80 mg:n ja 40 mg:n annoksiin (40 mg:n annos saadaan puolittamalla 80 mg:n tabletti). Tätä pienempiä annoksia varten saatavilla on myös 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n vahvuudet.

Antotapa

Simvastatin SanoSwiss on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Simvastatin SanoSwiss voidaan ottaa kerta-annoksena iltaisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteasainestäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) samanaikainen antaminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Lomitapidin samanaikainen käyttö HoFH-tautia sairastavilla potilailla, joiden simvastatiiniannos ylittää 40 mg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myopatia/rabdomyolyysi

Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arvuutena tai -heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiiniкинаasin (CK) arvo voi kohota yli kymmenen kertaa viitearvojen ylärajan (ULN). Myopatia voi ilmetä rabdomyolyysinä, johon voi liittyä myoglobiinurian seurauksena syntyvä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja joka voi johtaa kuolemaan, tosin hyvin harvoin. Myopatian vaara lisääntyy, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuus plasmassa on suuri (eli kun simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuudet plasmassa ovat kohonneet). Tämä saattaa osittain johtua yhteisvaikutuksesta sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka häiritsevät simvastatiinin metaboliaa ja/tai kuljettajaproteiinien toimintaa (ks. kohta 4.5).

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian tai rabdomyolyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinihoitoa saaneen potilaan tiedot ja näistä 24 747 (noin 60 %) oli mukana tutkimuksissa, joiden keskimääräinen seuranta-aika oli vähintään neljä vuotta, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg, 0,08 %, kun annos oli 40 mg ja 0,61 %, kun annos oli 80 mg. Näissä tutkimuksissa potilaita seurattiin huolellisesti ja jotkut yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet suljettiin pois.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa aiemmin sydäninfarktin sairastaneet potilaat saivat simvastatiinia 80 mg/vrk (keskimääräinen seuranta-aika 6,7 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 %, kun se annoksella 20 mg/vrk oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %. (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)

Myopatian vaara on suurempi potilailla, jotka saavat simvastatiinia 80 mg verrattuna muihin statiinipohjaisiin hoitoihin, joilla on samanlainen LDL-kolesterolia alentava teho. Simvastatiinin 80 mg:n annosta tulisi sen vuoksi käyttää vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joilla hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi. Simvastatiinin 80 mg annosta käyttäville potilaille, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää simvastatiiniannosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, jolla on vähemmän mahdollisia lääkeneiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla kohta ”Toimenpiteet lääketeraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi” ja kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa korkean sydän- ja verisuonisairauden riskin omaavat potilaat saivat simvastatiinia 40 mg/vrk (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,05 % ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 7367) ja 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 5468). Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä simvastatiinia aasialaista syntyperää oleville potilaille sekä käytettävä pienintä mahdollista annosta.

Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä simvastatiinihapon systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja raskauden riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkkeiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinihapolle ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (ks. kohta 5.2). Genotyypitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi, jos mahdollista, harkittava osana hyöty-riskiarviointia ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttyttäisiin suurilta annoksilta potilaille, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Tämän geenimuodon puuttuminen genotyypityksessä ei kuitenkaan sulje pois myopatian riskiä.

Kreatiini-kinaasin määrittäminen

Kreatiini-kinaasia (CK) ei pidä määrittää rankan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos on tiedossa jokin syy, joka voi nostaa CK-arvoja, koska tällöin on vaikea arvioida määrityksen tulosta. Jos CK-arvot ovat ennen lääkityksen aloittamista selvästi kohonneet (> 5 x viitearvojen yläraja), on otettava uusi näyte 5–7 päivää myöhemmin tulosten varmistamiseksi.

Ennen lääkityksen aloittamista

Myopatian vaarasta on kerrottava kaikille potilaille, jotka aloittavat simvastatiinihoidon tai joiden simvastatiiniannosta nostetaan, ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkärilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta.

Lääkärin tulee määrätä statiineja varoen potilaille, joilla on rbdomyolyysille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (ikä \geq 65 vuotta)
- naispotilas
- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- alkoholin väärinkäyttö.

Edellä mainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seuranta suositellaan. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut fibraatin tai statiinin käyttöön liittyneitä lihasoireita, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoito samaan lääkeaineryhmään kuuluvalla toisella valmisteella. Jos CK-arvot ovat selvästi kohonneet ennen lääkitystä (> 5 x viitearvojen yläraja), hoitoa ei pidä aloittaa.

Lääkityksen aikana

Jos statiinilääkityksen aikana ilmenee lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia (kramppeja), potilaan CK on määritettävä. Jos arvot ovat selvästi kohonneet (> 5 x viitearvojen yläraja) eikä mittausta ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista on harkittava, vaikka CK-arvot olisivat < 5 x viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillä myopatiaa.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiiniakinaasiarvon suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

Jos oireet häviävät ja CK-arvot palautuvat normaaliksi, statiinihoidon aloittamista uudelleen tai hoidon aloittamista toisen statiinin pienimmällä annoksella voidaan harkita. Tällöin potilasta on seurattava tarkasti.

Myopatiatapauksia on ilmaantunut enemmän, kun potilaan simvastatiiniannos on ollut 80 mg (ks. kohta 5.1). Seerumin kreatiiniakinaasiarvon (CK) säännöllistä seuranta suositellaan, sillä sen avulla voidaan tunnistaa subkliiniset tapaukset. Seurannalla ei kuitenkaan välttämättä voida estää myopatian kehittymistä.

Simvastatiinihoito tulee keskeyttää muutamaa päivää ennen suurta elektiiivistä leikkausta ja aina vakavamman sairauden tai suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä.

Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi (ks. myös kohta 4.5)

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee merkitsevästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden sytokromia P450 3A4 estävien lääkkeiden (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasaasimestäjä (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) sekä gemfibrotsiilin, siklosporiinin ja danatsolin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee myös, jos tiettyjä simvastatiiniannoksia käytetään samanaikaisesti amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Fusidiinihapon ja statiinien samanaikainen käyttö voi suurentaa myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, vaaraa (ks. kohta 4.5). HoFH-tautia sairastavilla potilailla lomitapidin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa tätä vaaraa.

Näin ollen simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteasaasimestäjien (esim. nelfinaviirin), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Greippimehun ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä pitäisi välttää.

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Myopatian ja rabdomyolyysin lisääntyneen vaaran vuoksi, simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk potilailla, jotka käyttävät simvastatiinia yhdessä muiden fibraattien, paitsi fenofibraatin, kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä fenofibraattia yhdessä simvastatiinin kanssa, sillä molemmat lääkkeet voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkekuurojen kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.5).. Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihaskipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustilanteissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, simvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta pitää harkita vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Simvastatiinin käyttöä amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa yli 20 mg/vrk annoksina pitäisi välttää. HoFH-tautia sairastavilla potilailla simvastatiinin käyttöä lomitapidin kanssa yli 40 mg/vrk annoksina on vältettävä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan sytokromia P450 3A4 kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara. Annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti kohtalaisen CYP 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa 2–5-kertaiseksi) kanssa, simvastatiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisen CYP 3A4:n estäjien, kuten diltiatseemin kanssa, suurin suositeltu simvastatiiniannos on 20 mg (ks. kohta 4.2).

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini) substraatti. BCRP:n estäjien (esim. elbasviiri ja gratsopreviiri) samanaikainen käyttö saattaa nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä. Tästä syystä on harkittava simvastatiiniannoksen muuttamista, riippuen potilaalle määrätystä annoksesta. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. **Niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävää lääkitystä, simvastatiiniannos ei kuitenkaan saa olla yli 20 mg/vrk** (ks. kohta 4.5).

Myopatiaa/rabdomyolyysia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) on käytetty samanaikaisesti. Kummatkin voivat aiheuttaa myopatiaa myös yksinään.

Kliinisessä tutkimuksessa (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta) korkean sydän- ja verisuonitautien riskin omaavilla potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvot olivat hyvin hallinnassa lääkityksellä simvastatiini 40 mg/vrk yksin tai etsetimibin 10 mg/vrk kanssa, ei saavutettu sydän- ja verisuonitapahtumiin kohdistuvaa lisähyötyä, kun lääkitykseen lisättiin niasiini (nikotiinihappo) lipidejä muuntavilla annoksilla (≥ 1 g/vrk). Tämän vuoksi lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa aloittamista simvastatiinilla ja lipidejä muuntavilla annoksilla (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältäviä valmisteita, tulee tarkkaan harkita hoidon hyödyt ja haitat sekä seurata potilasta lihassäryn, -arvuuden tai heikkouden varalta varsinkin hoidon ensikuukausina tai kun jommankumman lääkkeen annosta suurennetaan.

Lisäksi tässä tutkimuksessa myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia, ja 1,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia ja samanaikaisesti 2000 mg/40 mg säädellysti vapauttavaa nikotiinihappoa/laropirantia.

Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, koska myopatian ilmaantuvuus on korkeampi kiinalaista syntyperää olevilla kuin ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, simvastatiinin ja niasiinin (nikotiinihapon) lipidejä muuntavien annosten (≥ 1 g/vrk) samanaikaista käyttöä ei suositella aasialaista syntyperää oleville potilaille.

Asipimoksi on rakenteellisesti sukua niasiinille. Vaikka asipimoksia ei ole tutkittu, toksisten lihasvaikutusten riski saattaa olla samankaltainen kuin niasiinilla.

Daptomysiini

Myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia on raportoitu, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. simvastatiinia) ja daptomysiinia on käytetty samanaikaisesti. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä samanaikaisesti daptomysiinin kanssa, koska kumpikin aine yksinään käytettynä voi vaikeuttaa myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia. Simvastatiinin käytön keskeyttämistä väliaikaisesti on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyöty ole riskiä suurempi. Tutustu daptomysiinin

tuotetietoihin saadaksesi lisätietoa tästä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. simvastatiinin) kanssa ja lisäohjeistusta seurantaan (ks. kohta 4.5).

Maksavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa joillekin simvastatiinihoitoa saaneille aikuispotilaille on tullut pitkäaikaista seerumin transaminaasitasojen nousua (> 3 x viitearvojen yläraja). Kun hoito keskeytettiin tai lopetettiin, transaminaasiarvot palautuivat yleensä hitaasti hoitoa edeltäneelle tasolle.

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana aina, kun sitä pidetään kliinisesti aiheellisena. Potilaille, joiden annos on nostettu 80 mg:aan, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 80 mg:aan sekä määräjain (esim. puolivuositin) ensimmäisen hoitovuoden ajan. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää potilaisiin, joiden seerumin transaminaasitasot nousevat. Näille potilaille pitäisi välittömästi tehdä uusintamittaukset sekä jatkossa kontrolloida arvoja tavallista useammin. Jos transaminaasiarvot jatkavat nousuaan, erityisesti, jos arvot nousevat korkeammiksi kuin kolme kertaa normaaliarvojen yläraja ja nousu on pysyvä, simvastatiinihoito pitäisi lopettaa. On huomioitava, että alaniiniaminotransferaasi (ALAT) voi olla peräisin lihaksesta, joten ALAT- ja CK-arvojen kohoaminen voi olla merkki myopatiasta (ks. yllä ”Myopatia/rabdomyolyyysi”).

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvoin fataaleja ja ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia statineja, mukaan lukien simvastatiinia, käyttävillä potilailla. Mikäli vakavaa kliinisesti oireilevaa maksavauriota ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta esiintyy simvastatiinihoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Mikäli vaihtoehtoista syytä ei löydy, simvastatiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Simvastatin SanoSwiss -valmistetta pitäisi antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Muiden seerumin rasva-arvoja pienentävien aineiden tavoin simvastatiini saattaa aiheuttaa kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen nousua (< 3 x viitearvojen yläraja), mikä ilmenee yleensä pian simvastatiinihoidon aloittamisen jälkeen. Transaminaasien nousu on yleensä ohimenevää, eikä siihen liity mitään oireita. Hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää.

Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verengluukoosia ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverengluukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiini, käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ilmenneen yksittäisiä tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Sen merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

Myasthenia gravis

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Simvastatin SanoSwiss-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Pediatriset potilaat

Simvastatiinin tehoa ja turvallisuutta heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa on tutkittu kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Siinä oli mukana murrosikäisiä poikia, joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksen mukaan, ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi. Simvastatiinilla hoidettujen potilaiden kokemat haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin lumelääkettä saaneiden. Yli 40 mg:n annoksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei esiintynyt nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Murrosikäisiä tyttöjä tulee neuvota käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää simvastatiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Yli 48 viikkoa kestävä hoitajakson tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille ei ole tutkittu, ja pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen ja seksuaaliseen kehittymiseen ei ole tietoja. Simvastatiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa, esipuberteetti-ikäisten lasten hoidossa eikä tyttöjen hoidossa ennen kuukautisten alkamista.

Apuaine

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useat mekanismit saattavat myötävaikuttaa yhteisvaikutusten syntymiseen HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Tiettyjen entsyymien (esim. sytokromi P450 3A4) ja/tai kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B) toimintaa estävät lääkkeet ja rohdosvalmisteet saattavat nostaa simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja lisätä myopatian/rabdomyolyyysin riskiä.

Tutustu kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden tuotetietoihin mahdollisten simvastatiiniin liittyvien yhteisvaikutusten, entsyymien ja kuljettajaproteiinien toimintaa koskevien sekä annosta ja hoito-ohjelmaa koskevien muutosten varalta.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lipidipitoisuuksia alentavien lääkkeiden kanssa, jotka yksin käytettynä voivat aiheuttaa myopatiaa

Myopatian, myös rabdomyolyyysin, vaara suurenee, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on farmakokineettinen yhteisvaikutus gemfibrotsiilin kanssa, jonka seurauksena plasman simvastatiinipitoisuus nousee (ks. alla Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ja kohdat 4.3 ja 4.4). Käytettäessä simvastatiinia ja fenofibraattia samanaikaisesti ei ole todettu, että myopatiavaara olisi suurempi kuin kummankin lääkkeen aiheuttaman vaaran summa. Muista fibraateista ei ole riittävästi lääketurvallisuutta koskevia ja farmakokineettisiä tietoja. Myopatiaa/rabdomyolyyysia on raportoitu harvoin, kun

simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkkeenmääräys-suositukset interaktioita aiheuttaville yhdisteille on esitetty alla olevassa taulukossa. (Lisätietoa tekstissä, ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4)

Myopatia-/rabdomyolyyisis riskiä lisäävät lääkeaineinteraktiot

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkeaineet	Lääke määräys suositus
<i>Voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteasin inhibiittorit (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Vasta-aiheinen simvastatiinin kanssa.
Muut fibraatit (lukuun ottamatta fenofibraattia)	Yli 10 mg päivittäistä simvastatiiniannosta ei tule ylittää.
Fusidiinihappo	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille.
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	Yli 20 mg päivittäistä simvastatiiniannosta ei tule ylittää.
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Daptomysiini	Simvastatiinin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyödyt ole haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4)
Greippimehu	Greippimehua tulee välttää simvastatiinihoidon aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

Sytokromiin P450 3A4:n inhibiittoreihin liittyvät yhteisvaikutukset

Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti. Voimakkaat sytokromi P450 3A4:n inhibiittorit lisäävät myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa lisäämällä HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasinestäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet. Itrakonatsolin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle (aktiivinen beetahydroksihappometaboliitti) yli kymmenkertaiseksi. Telitromysiini lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 11-kertaiseksi.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviirin), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa eikä myöskään gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin kanssa (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromin P450 3A4 estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsoli

Rabdomyolyyssia on raportoitu harvoin simvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

Myopatian/rabdomyolyyysin vaara lisääntyy, jos simvastatiinin kanssa annetaan samanaikaisesti siklosporiinia; siksi yhteiskäyttö siklosporiinin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vaikka mekanismi ei olekaan täysin selvä, siklosporiinin on osoitettu suurentavan HMG-CoA-reduktaasin estäjien AUC-arvoa. Simvastatiinihapon AUC-arvon suureneminen johtuu luultavasti osittain sytokromin P450 3A4:n ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinin estymisestä.

Danatsoli

Myopatian/rabdomyolyyysin vaara lisääntyy, jos simvastatiinin kanssa annetaan samanaikaisesti danatsolia; siksi yhteiskäyttö danatsolin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Gemfibrotsiili

Gemfibrotsiili lisää simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti estämällä glukuronidaatioreittiiä ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Yhteiskäyttö gemfibrotsiilin kanssa on vasta-aiheinen.

Fusidiinihappo

Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, vaara voi lisääntyä systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa.

Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, simvastatiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. lisäksi kohta 4.4).

Amiodaroni

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos samaan aikaan simvastatiinin kanssa annetaan amiodaronia (ks. kohta 4.4). Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa raportoitiin esiintyneen kuudella prosentilla potilaista, jotka saivat simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia. Siksi amiodaronia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

Kalsiumkanavan salpaajat

- *Verapamiili*
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti verapamiilin kanssa simvastatiinia 40 mg tai 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,3-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi. Siksi verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.
- *Diltiatseemi*
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.
- *Amlodipiini*
Myopatian vaara on lisääntynyt, jos potilas saa samanaikaisesti amlodipiinin kanssa simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

Lomitapidi

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara saattaa olla lisääntynyt, jos potilas saa samanaikaisesti lomitapidin kanssa simvastatiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Siksi HoFH-tautia sairastavien lomitapidia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saa ylittää 40 mg vuorokaudessa.

Sytokromin P450 3A4 kohtalaiset estäjät

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan sytokromia P450 3A4 kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara (ks. kohta 4).

OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjät

Simvastatiinihappo on OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti. OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa simvastatiinihapon suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja lisätä myopatian riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät

BCRP:n estäjien, mukaan lukien elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Niasiini (nikotiinihappo)

Myopatiaa/rabdomyolyysia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) on käytetty samanaikaisesti. Farmakokineettisessä tutkimuksessa 2 g:n kerta-annos pitkävaikutteista nikotiinihappoa yhdessä

20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa aiheutti simvastatiinin ja simvastatiinihapon AUC-arvon lievää nousua sekä simvastatiinihapon maksimipitoisuuden (C_{max}) lievää suurenemista plasmassa.

Greippimehu

Greippimehu estää sytokromia P450 3A4. Suurten greippimehumäärien (yli litra päivässä) ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 7-kertaiseksi. 240 ml greippimehumäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla lisäsi altistumisen 1,9-kertaiseksi. Greippimehun nauttimista simvastatiinihoidon aikana pitäisi välttää.

Kolkisiini

Myopatiaa ja rabdomyolyyysiä on raportoitu kolkisiinin ja simvastatiinin samanaikaisen annostelun yhteydessä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa on suositeltavaa tarkkailla huolellisesti, jos he saavat tätä yhdistelmähoitoa.

Daptomysiini

Myopatian ja/tai rabdomyolyyysin riski voi lisääntyä käytettäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. simvastatiinia) ja daptomysiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini

Koska rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusori, pitkäaikaista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoidossa) samanaikaisesti simvastatiinin kanssa saavilla potilailla simvastatiini voi menettää tehonsa. Terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa simvastatiinin AUC-arvo pieneni 93 %, kun rifampisiinia käytettiin samanaikaisesti.

Simvastatiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Simvastatiinilla ei ole sytokromia P450 3A4 estävää vaikutusta. Tämän vuoksi simvastatiinin ei oleteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 3A4:n kautta.

Peroraaliset antikoagulantit

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20–40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariiniantikoagulanttien tehoa: protrombiiniaika raportoituna INR-arvona nousi ennen hoitoa mitatusta arvosta 1,7 arvoon 1,8 tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja arvosta 2,6 arvoon 3,4 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita. INR-arvon nousua on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariini johdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava. Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät ole antikoagulanttihoitossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Simvastatiinin käyttö on kontraindikoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200

raskautta käsittevässä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana simvastatiinille tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut merkitsevästi suurempi kuin väestössä yleensä. Tämä raskauksien määrä oli tilastollisesti riittävä sulkemaan pois synnynnäisten epämuodostumien 2,5-kertaisen tai sitä suuremman lisääntymisen perustasosta.

Vaikka ei ole näyttöä siitä, että synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys simvastatiinia tai sitä läheisesti muistuttavaa HMG-CoA-reduktaasin estäjää saaneiden potilaiden lapsilla eroaisi muussa väestössä todettavasta esiintyvyydestä, äidin simvastatiinihoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan. Näin ollen simvastatiinia ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Simvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Simvastatiinin ja sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska simvastatiinilla saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, simvastatiinihoitoa saavien naisten ei pitäisi imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Simvastatiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Simvastatiini ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Simvastatiini vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä pitäisi kuitenkin ottaa huomioon, että valmisteen kliinisessä käytössä on todettu joskus huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön, on seuraavassa luokiteltu esiintymistiheyden mukaan perustuen arvioon ilmaantuvuudesta laajoissa, pitkäkestoissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien HPS- (20 536 potilasta) ja 4S- (4 444 potilasta) tutkimukset (ks. kohta 5.1). HPS-tutkimuksessa rekisteröitiin ainoastaan vakavat haittavaikutukset sekä lihassärky ja seerumin transaminaasi- ja kreatiini-kinaasitason nousu. 4S-tutkimuksessa rekisteröitiin kaikki alla mainitut haittavaikutukset. Jos näissä tutkimuksissa simvastatiinilla esiintyi haittavaikutuksia vähemmän tai yhtä paljon kuin plasebolla ja jos kliinisen käytön yhteydessä on raportoitu samoja haittavaikutuksia mahdollisesti simvastatiinihoitoon liittyvinä, nämä haittavaikutukset on luokiteltu ”harvinaisiksi”.

HPS-tutkimukseen (ks. kohta 5.1) osallistui 20 536 potilasta, jotka saivat simvastatiinia 40 mg/vrk (n = 10 269) tai plaseboa (n = 10 267). Turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset simvastatiinia annoksena 40 mg ja plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan saaneilla potilailla. Haittavaikutuksista johtuneita keskeytyksiä oli yhtä paljon (4,8 % simvastatiinia annoksena 40 mg ja 5,1 % plaseboa saaneista potilaista). Myopatiaa esiintyi <0,1 %:lla simvastatiinia

annoksena 40 mg saaneista potilaista. Transaminaasien nousua (> 3 x viitervojen ylärajan ja varmistettu uusintatestillä) esiintyi 0,21 %:lla (n = 21) simvastatiinia annoksena 40 mg ja 0,09 %:lla (n=9) plaseboa saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyyksiheydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen (> 1/10), Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), Hyvin harvinainen (< 1/10\ 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Harvinainen: anemia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen: unettomuus

Tuntematon: masennus

Hermosto

Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

Hyvin harvinainen: muistin heikkeneminen

Esiintyvyys tuntematon: Myasthenia gravis

Silmät

Harvinainen: näön hämärtyminen, näön heikkeneminen

Esiintyvyys tuntematon: Silmämyastenia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon: interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, pankreatiitti

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksatulehdus/keltaisuus

Hyvin harvinainen: fataali tai ei-fataali maksan vajaatoiminta

Iho- ja ihonalainen kudος

Harvinainen: ihottuma, kutina, alopesia

Hyvin harvinainen: likenoidi lääkeihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: myopatia* (mukaan lukien myosiitti), rabdomyolyyysi, johon liittyy tai ei liity munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit

*Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa ilmaantui yleisemmin potilaille, jotka saivat simvastatiinia 80 mg/vrk (1,0 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat simvastatiinia 20 mg/vrk (0,02 %) (ks. kohdat 4.4. ja 4.5).

Hyvin harvinainen: lihasrepeämä

Tuntematon: tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)**

** Hyvin harvoin on raportoitu immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM), joka on joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenevä autoimmuunimyopatia. IMNM:lle tunnusomaista ovat: pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiiniakivaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia ilman merkittävää tulehdusta; paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla (ks. kohta 4.4).

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvoin: gynekologista

Tuntematon: erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvoin: voimattomuus

Harvoin on raportoitu myös ilmeistä yliherkkysoireyhtymää, johon on liittynyt joitakin seuraavista oireista: angioedeema, lupustyyppinen oireyhtymä, *polymyalgia rheumatica*, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombosytopenia, eosinofilia, laskon kohoaminen, niveltulehdus ja -särky, urtikaria, valoyliherkkyys, kuume, punoitus, hengenahdistus ja sairauden tunne.

Tutkimukset

Harvoin: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniini-aminotransferaasi, aspartaatti-aminotransferaasi, gammaglutamyyli-transpeptidaasi) (ks. kohta 4.4 Maksavaikutukset), alkalisen fosfaatin ja seerumin kreatiiniakivaasin kohoaminen (ks. kohta 4.4).

HbA1c- ja paastoverensokeritasojen nousua on raportoitu statiini-, mukaan lukien simvastatiinihoitoon liittyen.

Kognitiivisten toimintojen heikentymistä (esimerkiksi muistin menetys, muistamattomuus, amnesia, muistin heikentyminen, sekavuus) on raportoitu harvoin markkinoilletulon jälkeen statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä. Tapaukset luokiteltiin yleensä ei-vakaviksi ja oireet hävisivät statiinin käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden alkamisajankohta (yhdestä päivästä vuosiin) sekä oireiden häviöajankohta (mediaani 3 viikkoa) vaihtelivat.

Lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavia lapsia ja nuoria (puberteettikehityksen aste pojilla vähintään II Tannerin luokituksen mukaan ja tytöillä kuukautisten alkamisesta vähintään vuosi) tutkittiin 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa oli 175 iältään 10–17-vuotiasta potilasta. Simvastatiinihoitoa saavassa ryhmässä turvallisuus- ja siedettävyysoireet osoittautui yleisesti ottaen samanlaisiksi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen ja seksuaaliseen kehittymiseen ei ole tietoja. Yli vuoden kestävästä hoidosta ei tällä hetkellä ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Muutamia yliannostustapauksia on toistaiseksi raportoitu; suurin käytetty annos oli 3,6 g. Kaikki potilaat selviytyivät ilman seuraamuksia. Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Tällöin on käytettävä oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A01

Vaikutusmekanismi

Suun kautta otettu inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin (3-hydroksi-3-metyyliliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL-reseptoria, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannonvähennykseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus vähenee huomattavasti simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolin suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sepevaltimotaudin vaara on suurentunut tai sepevaltimotauti on todettu

HPS-tutkimuksessa (Heart Protection Study) arvioitiin simvastatiinihoidon vaikutuksia.

Tutkimukseen osallistui 20 536 potilasta (ikä 40–80 vuotta), joista osalla oli hyperlipidemia ja joilla oli sepevaltimotauti, muu okklusiivinen valtimosairaus tai diabetes. Tutkimuksessa 10 269 potilasta sai simvastatiinihoitoa 40 mg/vrk ja 10 267 potilasta plaseboa keskimäärin viiden

vuoden ajan. Lähtötilanteessa 6 793 potilaan (33 %) LDL-kolesterolitaso oli alle 116 mg/dl, 5 063 potilaan (25 %) taso oli 116–135 mg/dl ja 8 680 potilaan (42 %) taso oli yli 135 mg/dl.

Simvastatiinihoito annoksena 40 mg/vrk pienensi plaseboon verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkittävästi [1 328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1 507 (14,7 %) plaseboa saanutta potilasta, $p = 0,0003$] vähentämällä sepelvaltimotautikuolemia [587 (5,7 %) vs. 707 (6,9 %), $p = 0,0005$; absoluuttinen vaaran vähenemä 1,2 %]. Muiden kuin verisuoniperäisten kuolemien väheneminen ei ollut tilastollisesti merkittävä. Simvastatiini pienensi myös suurten sepelvaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepelvaltimotautikuolemat) vaaraa 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatiini vähensi sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteiden (kuten sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen sepelvaltimon angioplastia) tarvetta 30 % ($p < 0,0001$) sekä perifeeristen ja muiden ei-koronaarisuonten revaskularisaation tarvetta 16 % ($p = 0,006$). Simvastatiini vähensi aivohalvauksen vaaraa 25 % ($p < 0,0001$), mikä johtui iskeemisten aivohalvausten vähenemisestä 30 %:lla ($p < 0,0001$). Diabetespotilaiden alaryhmässä simvastatiini lisäksi pienensi makrovaskulaaristen komplikaatioiden kuten perifeeristen revaskularisaatiotoimenpiteiden (leikkaus tai angioplastia), alaraaja-amputaatioiden tai säärihaavojen vaaraa 21 % ($p = 0,0293$). Tapahtumien suhteellinen väheneminen oli samanlaista kaikissa tutkituissa potilaiden alaryhmissä, mukaan luettuina potilaat, joilla ei ollut koronaaritautilia mutta joilla oli aivoverisuonisairaus tai perifeerinen valtimosairaus, miehet ja naiset, potilaat, jotka olivat alle tai yli 70-vuotiaita tutkimukseen tullessaan, potilaat, joilla oli tai ei ollut verenpainetauti, ja erityisesti potilaat, joiden lähtötilanteen LDL-kolesteroli oli alle 3,0 mmol/l.

Scandinavian Simvastatiini Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin simvastatiinia 4 444 sepelvaltimotautipotilaalle, joiden seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus tutkimuksen alussa oli 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). Tässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa angina pectoris -potilaiden tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hoitona oli ruokavalio, vakiohoito ja joko simvastatiini annoksena 20–40 mg/vrk ($n = 2221$) tai plasebo ($n = 2 223$). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta. Simvastatiini vähensi kokonaiskuolleisuuden vaaraa 30 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,3 %) ja sepelvaltimotautikuolleisuuden vaaraa 42 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,5 %). Simvastatiini vähensi myös keskeisten sydäntapahtumien (sepelvaltimotautikuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat ei-fataalit infarktit) vaaraa 34 %. Lisäksi simvastatiini vähensi merkittävästi, 28 %, fataaleja ja ei-fataaleja aivoverenkiertotapahtumia (aivohalvaus, TIA). Eikardiovaskulaarikuolleisuudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä.

SEARCH-tutkimuksessa (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), johon osallistui 12 064 aiemmin sydäninfarktin sairastanutta potilasta (keskimääräinen seuranta-aika 6,7 vuotta), arvioitiin 80 mg:n ja 20 mg:n simvastatiiniannosten vaikutusta merkittäviin verisuonitautitapahtumiin (major vascular events, MVE, joita olivat kuolemaan johtava sepelvaltimotauti, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimoiden revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton tai kuolemaan johtava aivohalvaus tai perifeeristen suonten revaskularisaation tarve). Merkittäviä eroja merkittävien verisuonitautitapahtumien ilmaantumisessa ei havaittu näiden kahden hoitoryhmän välillä; simvastatiini 20 mg ($n=1553$; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg ($n=1477$; 24,5 %; riskisuhde 0,94; 95 % luottamusväli (CI): 0,88–1,01. Tutkimuksen aikana ryhmien välinen absoluuttinen ero LDL-kolesterolissa oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Turvallisuusprofiilit olivat hoitoryhmissä samankaltaiset, mutta myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 % simvastatiiniannoksella 80 mg/vrk, kun se annoksella 20 mg/vrk oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitu hyperlipidemia

Tutkimuksissa, joihin osallistui hyperkolesterolemiapotilaita ja joissa verrattiin simvastatiiniannosten 10, 20, 40 ja 80 mg/vrk tehoa ja turvallisuutta, LDL-kolesteroli aleni keskimäärin 30 %, kun annos oli 10 mg/vrk, 38 %, kun annos oli 20 mg/vrk, 41 %, kun annos oli 40 mg/vrk ja 47 %, kun annos oli 80 mg/vrk. Tutkimuksissa, joihin osallistui kombinoitua (sekamuotoista) hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, simvastatiini annoksena 40 mg alensi triglyseridipitoisuutta 28 % (mediaani) ja annoksena 80 mg 33 % (mediaani) (plasebo: 2 %) ja nosti HDL-kolesterolipitoisuutta vastaavasti keskimäärin 13 % ja 16 % (plasebo: 3 %).

Pediatriset potilaat

Lumelääkekontrolloituun kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistui 175 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavaa 10–17-vuotiasta (keski-ikä 14,1 vuotta) potilasta (99 poikaa, joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksella, ja 76 tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet vähintään vuosi sitten). Potilaat satunnaistettiin saamaan simvastatiinia tai lumelääkettä 24 viikon ajan (perustutkimus). Potilaiden LDL-kolesterolitason oli lähtötilanteessa oltava 160–400 mg/dl ja vähintään toisen vanhemman LDL-kolesterolitason > 189 mg/dl. Potilaat saivat 10 mg simvastatiinia (kerran vuorokaudessa iltaisin) ensimmäisen 8 viikon ajan, 20 mg simvastatiinia seuraavien 8 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin 40 mg simvastatiinia. Tutkimusta jatkettiin vielä 24 viikkoa, ja siinä oli mukana 144 potilasta, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai lumelääkettä.

Simvastatiini alensi merkittävästi LDL-kolesterolipitoisuutta, triglyseridipitoisuutta ja apo B:n pitoisuutta. Jatkotutkimuksen tulokset viikolla 48 vastasivat perustutkimuksen tuloksia. 24 viikon kohdalla keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 124,9 mg/dl (vaihteluväli: 64,0–289,0 mg/dl) simvastatiiniryhmässä (annos 40 mg) ja 207,8 mg/dl (vaihteluväli: 128,0–334,0 mg/dl) lumelääkeryhmässä.

24 viikon simvastatiinihoidon jälkeen (kun annos oli ensin 10 mg 8 viikon ajan, sitten 20 mg 8 viikon ajan ja lopulta 40 mg) simvastatiini oli alentanut LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 36,8 % (lumelääke: pitoisuus nousi 1,1 % lähtötilanteesta), apo B:n pitoisuutta 32,4 % (lumelääke: 0,5 %) ja triglyseridipitoisuutta 7,9 % (mediaani) (lumelääke: 3,2 %) ja nostanut HDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 8,3 % (lumelääke: 3,6 %). Simvastatiinihoidon pitkäaikaisia suotuisia vaikutuksia kardiovaskulaarisiin tapahtumiin heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavissa lapsissa ei tunneta.

Yli 40 mg:n vuorokausiannosten tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla. Lapsille annetun simvastatiinihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Simvastatiini on inaktiivinen laktoni, joka elimistössä suurelta osin hydrolysoituu vastaavaksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiallisesti maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu vain aikuisilla. Farmakokineettista tutkimustietoa ei ole lapsista ja nuorista.

Imeytyminen

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Yhden simvastatiiniannoksen tai toistuvaisannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti.

Jakautuminen

Simvastatiini ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat proteiineihin yli 95-prosenttisesti.

Eliminaatio

Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetaboliitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia. Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulosteiden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä sapon mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

Simvastatiinihappo kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta.

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n substraatti.

Erityisryhmät

SLCO1B1-polymorfia

SLCO1B1-geenin c.521T>C-alleelin kantajilla on alempi OATP1B1 aktiiviteetti. Keskimääräinen altistus (AUC) aktiiviselle päämetaboliitille, simvastatiinihapolle on 120 % C-alleelin heterotsygooteilla (CT) ja 221% homotsygooteilla (CC) verrattuna niihin potilaisiin, joilla on tavallisin genotyyppi (TT). C-alleelin yleisyys Euroopan väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1 polymorfismi, on riski suurentuneeseen simvastatiinin altistukselle, joka voi johtaa suurentuneeseen rabdomyolysin riskiin (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun vaaraan ihmisille kuin mitä voidaan olettaa farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella. Rotille ja kaniineille suurimmat siedetyt annokset simvastatiinia eivät aiheuttaneet sikiön epämuodostumia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen, lisääntymiseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Butyylihydroksianisoli (E320)
Askorbiinihappo (E300)
Sitruunahappo (E330)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Talkki (E553b)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Punainen rautaoksidi (E172)
Trietyylisitraatti (E1505)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Povidoni K-30

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini-läpipa inopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

26986

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.3.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Simvastatin SanoSwiss 80 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Simvastatin SanoSwiss 80 mg filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 525,84 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Simvastatin SanoSwiss 80 mg är en mörkt rosafärgad, avlång, filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet när effekten av diet och andra icke-farmakologiska behandlingar (t.ex. motion, viktnedgång) är otillräcklig.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH), som komplement till diet och andra lipidsänkande behandlingar (t.ex. LDL-afäres) eller när sådan behandling är olämplig.

Kardiovaskulär prevention

Som komplement till korrigerande av andra riskfaktorer och annan kardioprotektiv terapi (se avsnitt 5.1) för att sänka kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med manifest

aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med antingen normala eller förhöjda kolesterolhalter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosintervallet är 5–80 mg/dag av simvastatin givet oralt som en enkeldos på kvällen. Vid behov kan dosändring göras med minst 4 veckors mellanrum till maximalt 80 mg/dag givet som en enkeldos på kvällen. Dosen 80 mg rekommenderas endast för patienter med grav hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer, som inte har uppnått sina behandlingsmål med lägre doser och där fördelarna förväntas uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hyperkolesterolemi

Patienten bör sättas på en kolesterolsänkande diet av standardtyp och fortsätta med denna diet under behandlingen med simvastatin. Vanlig startdos är 10–20 mg/dag som en enkeldos på kvällen. Patienter som behöver sänka LDL-C kraftigt (med över 45 %) kan starta med 20–40 mg/dag som en enkeldos på kvällen. Vid behov skall dosen justeras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

På basis av resultaten från en kontrollerad klinisk studie är den rekommenderade startdosen för simvastatin 40 mg/dag på kvällen. Hos dessa patienter skall simvastatin användas som komplement till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller om sådana behandlingsmöjligheter saknas.

Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med lomitapid ska simvastatindosen inte överstiga 40 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Kardiovaskulär prevention

Vanlig dos simvastatin är 20–40 mg/dag givet som en enkeldos på kvällen till patienter med hög risk för kranskärlssjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan inledas samtidigt med diet och motion. Vid behov kan dosen justeras enligt ovan.

Annan samtidig behandling

Simvastatin är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrabindare. Dosen skall tas antingen > 2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med fibrater, andra än gemfibrozil (se avsnitt 4.3) och fenofibrat, skall simvastatindosen inte vara högre än 10 mg/dag. Hos patienter som behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir samtidigt med simvastatin, skall simvastatindosen inte vara högre än 20 mg/dag. (se avsnitt 4.4 och 4.5.)

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring bör vara nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), skall doser som är högre än 10 mg/dag övervägas omsorgsfullt och sättas in med försiktighet om de anses nödvändiga.

Äldre

Dosen behöver inte justeras.

Pediatrik population

För barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche, 10-17 år gamla) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade initiala dosen 10 mg varje kväll. Barn och ungdomar bör sättas på en kolesterolsänkande diet innan behandling med simvastatin påbörjas; och dieten bör fortgå under simvastatinbehandlingen.

Det rekommenderade doseringsintervallet är 10-40 mg/dag; den högsta rekommenderade dosen är 40 mg/dag. Dosen bör anpassas individuellt enligt gällande behandlings-rekommendationer för barn (se avsnitt 4.4 och 5.1). Dosjusteringar bör göras i intervall om 4 veckor eller oftare.

Erfarenheten av Simvastatin SanoSwiss givet till prepubertala barn är begränsad.

Simvastatin SanoSwiss 80 mg-tabletter kan användas till doser om 80 mg och 40 mg (=halva tabletten). För lägre doser finns tabletter med 5, 10 och 20 mg tillgängliga.

Administreringssätt

Simvastatin SanoSwiss är för oral användning och kan ges som engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom eller oförklarlig ihållande förhöjning av serumtransaminaser.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) (t ex itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare, (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat) (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Samtidig behandling med gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Hos patienter med HoFH, samtidig behandling med lomitapid och doser av simvastatin >40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Liksom andra hämmare av HMG-CoA-reduktas kan simvastatin ibland orsaka myopati manifesterad som muskelvärk, ömmande muskler eller muskelsvaghet med kreatinkinasvärden (CK) som överstiger tio gånger den övre normalgränsen (ULN). Myopati kan ibland förekomma i form av rabdomyolys, med eller utan akut njursvikt sekundär till myoglobinuri, och mycket sällsynta dödsfall har förekommit. Risken för myopati ökar vid höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma, (dvs förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra). Detta kan delvis bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatins metabolism och/eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en databas över kliniska prövningar på 41 413 patienter som behandlades med simvastatin, hade 24 747 patienter (ca 60 %) inkluderats i studier med en uppföljning i median i minst 4 år, var incidensen av myopati ca 0,03 %, 0,08 % och 0,61 % vid 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa prövningar övervakades patienterna noga och vissa interagerande läkemedel var uteslutna.

I en klinisk studie där patienter med tidigare hjärtinfarkt behandlades med simvastatin 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter med 20 mg/dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %. (se avsnitt 4.8 och 5.1.)

Risken för myopati är större för patienter som behandlas med simvastatin 80 mg i jämförelse med andra statinbaserade terapier med liknande LDL-C-sänkande effekt. Därför bör dosen 80 mg simvastatin endast användas hos patienter med grav hyperkolesterolemi och med hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått behandlingsmålen vid lägre doser, och där nyttan förväntas överväga de potentiella riskerna. Hos patienter som tar simvastatin 80 mg, för vilka ett interagerande medel är nödvändigt, ska en lägre dos simvastatin eller en alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktioner användas (se nedan ”Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner” samt avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (median uppföljning 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05% hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7367) jämfört med 0,24% hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 5468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iaktas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos användas.

Nedsatt funktion av transportproteiner

Nedsatt funktion av hepatiska OATP-transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen av simvastatin och öka risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan uppstå till följd av hämning av interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av genotyp SLCO1B1 c.521T> C.

Patienter som bär SLCO1B1-genen allelen (c.521T> C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemisk exponering av simvastatin och ökad risk för myopati. Risken för högdos simvastatin (80 mg) relaterad myopati är ungefär 1 % i allmänhet, utan genetisk testning. Baserat på resultaten av SEARCH-studien, har homozygota C-allel bärare (kallas även CC) som behandlats med 80 mg en 15 % risk för myopati inom ett år, medan risken i heterozygota C-allel bärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter med den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). Om möjligt bör genotypning för förekomst av C-allelen betraktas som en del av risk-nytta bedömningen innan 80 mg simvastatin förskrivs till enskilda patienter och höga doser ska undvikas i de som visats bära CC-genotypen. Emellertid utesluter inte frånvaron av denna gen vid genotypning att myopati fortfarande kan förekomma.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas (CK) skall inte mätas efter ansträngande träning eller i närvaro av trolig alternativ orsak till CK-förhöjning, eftersom detta gör det svårt att tolka värdet. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda i utgångsläget (> 5 x ULN), skall nivåerna mätas på nytt 5–7 dagar senare för att bekräfta resultaten.

Före behandlingen

Alla patienter som börjar behandling med simvastatin, eller vars simvastatindos skall höjas, skall informeras om risken för myopati och uppmanas att omedelbart rapportera all oförklarlig värk, ömhet eller svaghet i muskler.

Försiktighet skall iakttagas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. I följande situationer skall CK-nivån mätas före behandlingsstart för att fastställa ett utgångsvärde som referens:

- Äldre (ålder > 65 år).
- Hos kvinnor
- Nedsatt njurfunktion.
- Okontrollerad hypotyroidism.
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller i familjen.
- Anamnes med muskeltoxicitet i samband med ett statin eller en fibrat.
- Alkoholmissbruk.

I dessa situationer skall risken med behandlingen ställas mot den möjliga nyttan, och klinisk övervakning rekommenderas. Om en patient tidigare har drabbats av en muskelrubbning vid behandling med en fibrat eller ett statin, får behandling med ett annat läkemedel i samma klass endast sättas in med försiktighet. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda i utgångsläget (> 5 x ULN), skall behandling inte startas.

Under behandling

CK-nivån skall mätas om muskelvärk, muskelsvaghet eller muskelkramper uppträder när en patient behandlas med ett statin. Om CK-nivån visar sig vara signifikant förhöjd (> 5 x ULN), utan föregående ansträngande träning, skall behandlingen sättas ut. Om muskelsymtom är svåra och orsakar dagligt obehag, kan utsättande av behandlingen övervägas även om CK-nivån är < 5 x ULN. Om myopati misstänks av något skäl, skall behandlingen sättas ut.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling (se avsnitt 4.8).

Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till normalvärden, kan återinsättande av statinet eller insättande av ett alternativt statin övervägas vid den lägsta dosen och med noggrann övervakning.

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen 80 mg (se avsnitt 5.1). Regelbundna CK-mätningar rekommenderas då de kan vara användbara i identifieringen av subkliniska fall av myopati. Det finns dock inga garantier för att sådan övervakning förhindrar myopati.

Behandling med simvastatin skall tillfälligt sättas ut några dagar före en elektiv, stor operation och om ett allvarligare medicinskt eller kirurgiskt tillstånd uppträder.

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner (se även avsnitt 4.5)

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av simvastatin och potenta CYP3A4-hämmare (som itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, teleprevir, nefazodon, läkemedel innehållande kobicistat) liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användningen av dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Risken för myopati och rabdomyolys ökar också vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem och vissa doser simvastatin (se avsnitt 4.2 och 4.5). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) kan öka vid samtidig administrering av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Hos patienter med HoFH, kan denna risk öka vid samtidig användning av lomitapid och simvastatin.

Vad avser CYP3A4-hämmare är följaktligen samtidig användning av simvastatin och itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, teleprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste simvastatin sättas ut (och användning av en alternativ statin övervägas) under sådan behandling. Dessutom skall försiktighet iaktas när simvastatin kombineras med vissa andra, mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin skall undvikas.

Samtidig användning av simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). På grund av den ökade risken för myopati och rabdomyolys ska dosen simvastatin inte överstiga 10 mg om dagen hos patienter som tar simvastatin med fibrater, med undantag för fenofibrat. (Se avsnitt 4.2 och 4.5.)

Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av fenofibrat med simvastatin, eftersom båda medlen var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin ska inte ges tillsammans med fusidinsyra, systemiska formuleringar med fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådås att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symptom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I exceptionella fall, när förlängd behandling av systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av simvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall under noggrann medicinsk övervakning.

Kombinationsbehandling med simvastatin i doser över 20 mg/dag och amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem skall undvikas. Hos patienter med HoFH, ska kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 40 mg dagligen tillsammans med lomitapid undvikas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Patienter som tar andra läkemedel märkta med att ha en måttligt hämmande effekt på CYP3A4 samtidigt som simvastatin, framför allt simvastatin i högre doser, kan ha en ökad risk för myopati. När simvastatin ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 2-5-faldigt), kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas simvastatin 20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t ex elbasvir och grazoprevir) kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati. Därför ska dosjustering av simvastatin övervägas beroende på den förskrivna dosen. Samtidig administrering av elbasvir och grazoprevir tillsammans med simvastatin har inte studerats. **Dosen av simvastatin bör dock inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir** (se avsnitt 4.5).

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med HMG-CoA-reduktashämmare och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra), vilka båda kan orsaka myopati då de ges ensamt.

I en klinisk studie (median uppföljning 3,9 år) på patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och med välkontrollerade LDL-C-nivåer med simvastatin 40 mg/dag, med eller utan ezetimib 10 mg, såg man inga ytterligare fördelar med avseende på kardiovaskulära händelser med tillägg av lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande niacin bör noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömhät, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna.

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24% hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropiprant 2000 mg/40 mg med modifierad frisättning.

Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati är högre hos patienter med kinesiskt ursprung än hos patienter med icke-kinesiskt ursprung, rekommenderas inte samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

Acipimox är strukturellt besläktat med niacin. Även om acipimox inte har studerats, kan risken för muskelrelaterade toxiska effekter vara liknande de för niacin.

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) tillsammans med daptomycin. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med daptomycin, eftersom båda läkemedlen kan orsaka myopati och/eller rabdomyolys givet som monoterapi. Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin, om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Ta del av produktresumén för daptomycin för att få ytterligare information kring den potentiella interaktionen med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning (se avsnitt 4.5.).

Effekter på levern

I kliniska studier har ihållande förhöjningar (till > 3 x ULN) av serumtransaminaser förekommit hos några få vuxna patienter som fått simvastatin. När simvastatin avbröts eller sattes ut hos dessa patienter, sjönk transaminasnivåerna till nivåerna före behandling i de flesta fallen.

Det rekommenderas att leverfunktionstest utförs före behandlingsstart och därefter när det är kliniskt indicerat. Patienter som titreras till 80 mg-dosen skall genomgå ytterligare test före titrering, 3 månader efter titrering till 80 mg-dosen och därefter regelbundet (t ex var 6:e månad) under det första behandlingsåret. Särskild uppmärksamhet skall ägnas patienter som utvecklar förhöjda serumtransaminasnivåer, och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan göras med tätare mellanrum. Om transaminasnivåerna visar tecken på att progrediera, särskilt om de stiger till 3 x ULN och är ihållande, skall simvastatin sättas ut. Observera att ALT kan komma från muskler och därför kan förhöjt ALT med CK vara ett tecken på myopati (se ovan "Myopati/rabdomyolys").

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om fatal och icke-fatal leversvikt hos patienter behandlade med statiner inklusive simvastatin, rapporterats. Om allvarlig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot inträffar under behandling med simvastatin, avbryt omedelbart behandling. Om en alternativ etiologi inte hittas, återuppta inte behandling med simvastatin.

Produkten skall användas med försiktighet hos patienter som konsumerar avsevärda mängder alkohol.

Liksom för andra lipidsänkande medel har måttliga (< 3 x ULN) förhöjningar av serumtransaminaser rapporterats efter behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde inom kort efter behandlingsstart med simvastatin, var ofta övergående och åtföljdes inte av några symtom, och behandlingen behövde inte avbrytas.

Diabetes Mellitus

Vissa bevis antyder att gruppen statiner förhöjer blodglukos och kan medföra en nivå av hyperglykemi, där konventionell diabetesbehandling är lämplig, hos vissa patienter med hög risk för diabetes. Denna risk uppvägs dock av den minskade vaskulära risken med statiner och ska därför inte vara en anledning till att avsluta statinbehandlingen. Riskpatienter (fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas både kliniskt och biokemiskt enligt nationella vägledningar.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, inklusive simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att patienten har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statinbehandlingen avbrytas.

Myasthenia gravis

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Simvastatin SanoSwiss ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för simvastatin hos patienter, 10-17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning med tonårspojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor, minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil jämfört med patienter behandlade med placebo. Doser över 40 mg har inte studerats i denna population. I den begränsade kontrollerade

studien sågs ingen mätbar effekt på tillväxt eller sexuell mognad hos unga pojkar och flickor och ingen effekt på menstruationscykelns längd hos flickor. (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1.)

Unga kvinnor bör få rådgivning om lämplig preventivmedelsmetod vid behandling med simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Hos patienter under 18 år har inte effekt och säkerhet studerats för behandlingsperioder längre än 48 veckor och långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Simvastatin har varken studerats hos patienter under 10 år, prepubertala barn eller hos flickor före menarche.

Hjälpämne (n)

Laktos

Denna produkt innehåller laktos. Patienter som har sällsynta ärftliga besvär i form av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption skall inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t ex CYP3A4) och/eller signalvägar för transportörer (t ex OATP1B) kan öka koncentrationen av simvastatin och simvastatinsyra i plasma och kan leda till en ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Läs produktinformationen för alla andra läkemedel som används samtidigt för att få ytterligare information kring de ras potentiella interaktioner med simvastatin och/eller potentialen för påverkan på enzymer eller transportörer, samt för möjliga justeringar av dos och behandlingsregimer.

Interaktionsstudier har endast gjorts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, är förhöjd vid samtidig administrering av fibrater. Dessutom interagerar simvastatin farmakokinetiskt med gemfibrozil, vilket leder till förhöjda plasmanivåer av simvastatin (se Farmakokinetiska interaktioner samt avsnitt 4.3 och 4.4). Det finns inga belegg för att samtidig administrering av simvastatin och fenofibrat är förenad med en risk för myopati som är högre än summan av de risker som vardera medlet medför i sig. Det finns inte tillräckliga farmakovigilansdata och farmakokinetiska data för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Förskrivningsrekommendationer för interagerande läkemedel sammanfattas i tabellen nedan (ytterligare information lämnas i texten; se även avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner förenade med ökad risk för myopati/rabdomyolys

Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
--------------------------------	--------------------------------------

<i>Potentia CYP3A4 hämmare, t ex:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicerat med simvastatin
Andra fibrater (utom fenofibrat)	Överskrid inte 10 mg simvastatin om dagen
Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin
Niacin (nikotinsyra) (≥1 g/dag)	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Överskrid inte 20 mg simvastatin om dagen
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 40 mg simvastatin dagligen.
Daptomycin	Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken (se avsnitt 4.4)
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice vid simvastatinbehandling

Andra läkemedels effekter på simvastatin

Interaktioner via CYP3A4-hämmare

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P450 3A4. Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att de ökar koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma under simvastatinbehandling. Sådana hämmare inbegriper itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidig administrering av itrakonazol resulterade i en mer än 10-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxysyrametaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra.

Kombination med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare, (t ex nelfinavir) boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat är kontraindicerad, liksom gemfibrozil, ciklosporin och

danazol (se avsnitt 4.3). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste simvastatin sättas ut (och användning av en alternativ statin övervägas) under sådan behandling. Försiktighet skall iakttagas när simvastatin kombineras med vissa andra, mindre potenta P450 3A4-hämmare: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Flukonazol

Sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats i samband med samtidig administrering av simvastatin och flukonazol (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Därför är samtidig användning av ciklosporin kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Även om mekanismen inte är helt klarlagd, har ciklosporin visats öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare. Ökningen av AUC för simvastatinsyra beror troligen delvis på hämning av P450 3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. Därför är samtidig användning av danazol kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil ökar AUC för simvastatinsyra 1,9-faldigt, möjligen på grund av hämning av glukuronideringen av simvastatin och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig administrering av gemfibrozil är kontraindicerad.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination.

Om behandling med fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med simvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. (se även avsnitt 4.4).

Amiodaron

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av amiodaron och simvastatin (se avsnitt 4.4). I en klinisk studie rapporterades myopati hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron.

Kalciumflödeshämmare

- *Verapamil*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidig administrering med verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, förmodligen delvis på grund av hämning av P450 3A4. Dosen simvastatin skall därför inte överstiga 20 mg om dagen hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.

- *Diltiazem*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av diltiazem och simvastatin 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidig administrering av diltiazem i en 2,7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, förmodligen på grund av hämning av P450 3A4. Dosen simvastatin skall därför inte överstiga 20 mg om dagen hos patienter som samtidigt behandlas med diltiazem.

- *Amlodipin*

Patienter med samtidig behandling med amlodipin och simvastatin löper en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av amlodipin en 1,6-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin.

Lomitapid

Risken för myopati och rabdomyolys kan öka vid samtidig behandling med lomitapid och simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos patienter med HoFH ska därför dosen av simvastatin inte överstiga 40 mg dagligen om patienten samtidigt behandlas med lomitapid.

Måttliga hämmare av P450 3A4

Patienter som tar andra läkemedel märkta med att ha en måttligt hämmande effekt på P450 3A4 samtidigt som simvastatin, framför allt simvastatin i högre doser, kan ha en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.).

Hämmare av transportproteinet OATP1B1

Simvastatinsyra är ett substrat för transportproteinet OATP1B1. Samtidig användning av läkemedel som hämmar transportproteinet OATP1B1 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatinsyra och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP, inklusive läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir, kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Niacin (nikotinsyra)

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av en engångsdos nikotinsyra med förlängd frisättning 2 g och simvastatin 20 mg i en måttlig ökning av AUC för simvastatin och simvastatinsyra och av C_{\max} för plasmakoncentrationen av simvastatin.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder (över 1 liter om dagen) av grapefruktjuice och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning. Därför skall intag av grapefruktjuice undvikas under simvastatinbehandling.

Kolkicin

Det finns rapporter om myopati och rabdomyolys vid samtidig administrering av kolkicin och simvastatin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann klinisk uppföljning av denna patientgrupp rekommenderas då de tar kombinationen.

Daptomycin

Risken för myopati och/eller rbdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.4).

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig P450 3A4-inducerare kan patienter som står på långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. vid tuberkulosbehandling) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga personer hade AUC-kurvan för simvastatinsyra minskat med 93% vid samtidig administrering av rifampicin.

Simvastatins effekter på andra läkemedels farmakokinetik

Simvastatin hämmar inte cytokrom P450 3A4. Därför förväntas inte simvastatin påverka plasmahalter av substanser som metaboliseras via cytokrom P450 3A4.

Orala antikoagulantia

I två kliniska studier, den ena på friska försökspersoner och den andra på patienter med hyperkolesterolemi, hade simvastatin 20–40 mg/dag en blygsamt potentierande effekt på kumarinantikoagulantia: protrombintiden, rapporterad som internationell normaliserad kvot (INR), ökade från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 i studien på friska försökspersoner och från 2,6 till 3,4 i studien på patienter. Mycket sällsynta fall av förhöjd INR har rapporterats. Hos patienter som tar kumarinantikoagulantia, skall protrombintiden bestämmas före behandlingsstart med simvastatin och tillräckligt ofta i början av behandlingen för att säkerställa att inga signifikanta förändringar av protrombintiden sker. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras med de intervaller som normalt rekommenderas för patienter på kumarinantikoagulantia. Om dosen simvastatin förändras eller sätts ut, skall samma förfarande upprepas. Simvastatinbehandling har inte kopplats till blödning eller förändringar av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3)

Det har inte fastställts att läkemedlet är säkert för gravida kvinnor. Inga kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har inkommit. En analys av ca 200 prospektivt följda graviditeter exponerade för simvastatin eller en annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare under första trimester visade emellertid att incidensen av medfödda missbildningar var jämförbar med den som ses i den allmänna befolkningen. Detta antal graviditeter var statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar i förhållande till bakgrundsincidensen.

Även om det inte finns några belegg för att incidensen av medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från den som observeras i den allmänna befolkningen, kan simvastatinbehandling hos modern sänka fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor i biosyntesen av kolesterol. Ateroskleros är en kronisk process och behandlingsuppehåll med lipidsänkande läkemedel under graviditet bör normalt ha liten effekt på den långsiktiga risk som är förenad med primär hyperkolesterolemi. Av dessa skäl ska simvastatin inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin ska tillfälligt sättas ut under hela graviditeten eller till dess att det har fastställts att kvinnan inte är gravid. (Se avsnitt 4.3 och 5.3.)

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och det finns risk för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som tar simvastatin inte amma sina spädbarn (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekterna av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Simvastatin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner skall emellertid hänsyn tas till att sällsynta fall av yrsel har rapporterats under användning efter marknadsintroduktion.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna av följande biverkningar, som har rapporterats under kliniska studier och/eller under användning efter marknadsintroduktion, har klassificerats på basis av en skattning av incidenstalen i stora, långsiktiga, placebokontrollerade prövningar, inkluderande HPS och 4S med 20 536 respektive 4 444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS registrerades endast allvarliga biverkningar samt myalgi, förhöjning av serumtransaminaser och CK. I 4S registrerades alla de biverkningar som listas nedan. Om incidensen i simvastatingruppen var lägre än eller lika med den i placebogruppen i dessa prövningar och det fanns liknande, rimligt orsaksrelaterade spontant rapporterade händelser, klassificeras dessa händelser som "sällsynta".

I HPS (se avsnitt 5.1), som omfattade 20 536 patienter som behandlades med simvastatin 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var säkerhetsprofilerna jämförbara hos de patienter som behandlades med simvastatin 40 mg och de patienter som behandlades med placebo under i genomsnitt 5 år i studien. Frekvensen av behandlingsavbrott på grund av biverkningar var jämförbara (4,8 % hos patienter som behandlades med simvastatin 40 mg och 5,1 % hos patienter som behandlades med placebo). Incidensen av myopati var < 0,1 % hos patienter som behandlades med simvastatin 40 mg. Förhöjda transaminaser (> 3 x ULN bekräftat med upprepat test) uppträdde hos 0,21 % (n = 21) av patienterna som behandlades med simvastatin 40 mg jämfört med 0,09 % (n = 9) av patienterna som behandlades med placebo.

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (\geq 1/100, < 1/10); mindre vanliga (\geq 1/1000, < 1/100); sällsynta (\geq 1/10 000, < 1/1000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: anemi.

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: anafylaxi

Psykiska störningar:

Mycket sällsynta: insomni

Ingen känd frekvens: depression

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: huvudvärk, parestesi, yrsel, perifer neuropati.

Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga

Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis

Ögon

Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen:

Sällsynta: förstoppning, buksmärta, gasbildning, dyspepsi, diarré, illamående, kräkning, pankreatit.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit/gulsot.

Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: hudutslag, pruritus, alopeci.

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoida utslag.

Muskuloskeletal systemet och bindväv:

Sällsynta: myopati* (inklusive myositis), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper.

*I en klinisk studie inträffade myopati oftare hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg dagligen jämfört med patienter som behandlades med 20 mg dagligen (1,0 % jämfört med 0,02 %) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Mycket sällsynta: muskelbristning

Ingen känd frekvens: tendinit, tendinopati som ibland kan kompliceras av senbrott, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)**

** Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati utan signifikant inflammation; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta: gynekomasti.

Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Sällsynta: asteni.

Det har kommit sällsynta rapporter om ett tydligt överkänslighetssyndrom som har inkluderat några av följande symtom: angioödem, lupusliknande syndrom, reumatisk polymyalgi, dermatomyositis, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensitivitet, feber, värmevallning, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjda serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, γ -glutamyltranspeptidas) (se avsnitt 4.4 Effekter på levern), förhöjt alkaliskt fosfat; förhöjda CK-nivåer i serum (se avsnitt 4.4).

Förhöjda värden av HbA1c och fasteserumglukos har rapporterats med statiner, inklusive simvastatin.

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om kognitiv försämring (t ex minnesförlust, glömska, amnesi, försämrat minne, förvirring) i samband med statinanvändning, inklusive simvastatin, rapporterats. Dessa fall är vanligtvis icke allvarliga och reversibla vid avbrytande av statinbehandling, med olika tid för symtomdebut (1 dag till år) och försvinnande av symtom (3 veckor i median).

Följande biverkningar har dessutom rapporterats med vissa statiner:

- sömnstörningar inkluderande mardrömmar
- sexuell dysfunktion.
- diabetes Mellitus: Frekvensen kommer att bero på närvaron eller frånvaron av riskfaktorer (fastebloodglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).

Pediatrik population

I en 48 veckor lång studie inkluderande barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche) 10-17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 175), var säkerhets- och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen behandlad med simvastatin jämfört med placebogrupper. Långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Tillräckliga data rörande behandling för längre tid än ett år saknas ännu (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Till dags dato har ett fåtal fall av överdosering rapporterats; den högsta intagna dosen var 3,6 g. Samtliga patienter återhämtade sig utan följd tillstånd. Det finns ingen specifik behandling i händelse av överdosering. I sådant fall skall symptomatisk och understödjande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare
ATC-kod: C10A A01

Verkningsmekanism

Efter oralt intag hydrolyseras simvastatin, som är en inaktiv lakton, i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxysyraformen, som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxi-3-metylglutaryl-CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbegränsande steg tidigt i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin har visats sänka både normala och förhöjda LDL-C-koncentrationer. LDL bildas av very low-density lipoprotein (VLDL) och kataboliseras främst av den höga affiniteten till LDL-receptorn. Mekanismen för simvastatins LDL-sänkande effekt kan inbegripa både sänkning av VLDL-kolesterol-(VLDL-C)-koncentrationen och induktion av LDL-receptorn, som leder till minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C. Apolipoprotein B sjunker också avsevärt under behandling med simvastatin. Dessutom ger simvastatin en måttlig höjning av HDL-C och sänker triglyceridkoncentrationen i plasma. Till följd av dessa förändringar sjunker kvoterna totalt kolesterol:HDL-C och LDL-C:HDL-C.

Klinisk effekt och säkerhet

Hög risk för kranskärlssjukdom (CHD) eller befintlig kranskärlssjukdom

I studien Heart Protection Study (HPS) skattades effekterna av simvastatinbehandling hos 20 536 patienter (ålder 40-80 år) med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärlssjukdom, annan okklusiv artärsjukdom eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med simvastatin 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid studiens start hade 6 793 patienter (33 %) LDL-C-nivåer under 116 mg/dl; 5 063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl; och 8 680 patienter (42 %) hade nivåer över 135 mg/dl.

Jämfört med placebo sänkte behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant risken för mortalitet av alla orsaker (1 328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1 507 [14,7 %] för patienter som fick placebo; $p = 0,0003$), på grund av en 18 % minskning av kranskärlsdöd (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$); absolut riskreduktion om 1,2 %. Reduktionen av icke-vaskulära dödsfall nådde inte statistiskt signifikanta nivåer. Simvastatin minskade också risken för allvarliga kranskärlshändelser (ett sammansatt effektmått bestående av icke-dödlig myokardinfarkt och kranskärlsdöd) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av att genomgå koronara revaskulariseringsingrepp (inkluderande kranskärlsbypass och perkutan transluminal koronarangioplastik) och perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), vilket kunde tillskrivas en 30 % reduktion av ischemisk stroke. Inom delgruppen av patienter med diabetes minskade simvastatin dessutom risken för att utveckla makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskulariseringsingrepp (operation eller angioplastik), benamputation och bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella sänkningen av händelsefrekvensen var likartad i varje studerad delgrupp av patienter, inklusive de utan kranskärlssjukdom men med cerebrovasculär eller perifer artärsjukdom, män och kvinnor, patienter antingen under eller över 70 år vid enröllering till studien, närvaro eller frånvaro av hypertoni, och anmärkningsvärt nog de med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l vid enröllering.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) skattades effekten av simvastatinbehandling på total mortalitet hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom och totalt kolesterol vid studiestarten på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade

multicenterstudie behandlades patienter med angina eller en tidigare myokardinfarkt (MI) med diet, standardvård och antingen simvastatin 20–40 mg/dag (n = 2 221) eller placebo (n = 2 223) under en medianperiod om 5,4 år. Simvastatin minskade risken för dödsfall med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärlsdöd minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade också risken för allvarliga kranskärlshändelser (kranskärlsdöd plus sjukhusverifierad och tyst, icke-dödlig MI) med 34 %. Vidare minskade simvastatin signifikant risken för dödliga plus icke-dödliga cerebrovaskulära händelser (stroke och transitoriska ischemiska attacker) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller dödlighet av andra än kardiovaskulära orsaker.

I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) utvärderades behandlingseffekten av simvastatin 80 mg jämfört med 20 mg (uppföljning i median 6,7 år) på allvarliga vaskulära händelser (definierat som fatal kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88-1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna var genomgående under studien $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienter med simvastatin 80 mg jämfört med 0,02 % hos patienter med simvastatin 20 mg. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

I jämförande studier av effekten och säkerheten med simvastatin 10, 20, 40 och 80 mg om dagen hos patienter med hyperkolesterolemi, var de genomsnittliga sänkningarna av LDL-C 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi på simvastatin 40 mg och 80 mg, var medianvärdet för triglyceridsänkningar 28 respektive 33 % (placebo: 2 %) och genomsnittliga höjningar av HDL-C var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrik population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium 2 och över samt 76 flickor, minst ett år efter menarche) 10-17 år gamla (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (heFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en basal LDL-C nivå på mellan 4,1 och 10,3 mmol/L och minst en förälder med en LDL-C nivå över 4,8 mmol/L. Simvastatindosen (en gång dagligen till kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg de efterföljande 8 veckorna och därefter 40 mg. I en 24 veckors förlängningsstudie valdes 144 patienter ut för att fortsätta studien med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B signifikant. Resultaten från förlängningsstudien efter 48 veckor var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien. Efter 24 veckors behandling, var det i medeltal uppnådda LDL-C värdet 3,2 mmol/L (intervall: 1,6-7,4 mmol/L) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 5,3 mmol/L (intervall: 3,3-8,6 mmol/L) i placebogruppen.

Efter 24 veckors simvastatinbehandling (med ökande doser från 10, 20 och upp till 40 mg dagligen i 8 veckors intervall), minskade simvastatin medelvärdet av LDL-C med 36,8% (placebo: 1,1 % ökning från baslinjen), Apo B med 32,4% (placebo: 0,5%), och medianvärdet av TG med 7,9% (placebo: 3,2%) samt ökade medelvärdet av HDL-C nivåerna med 8,3%

(placebo:3,6%). De långsiktiga fördelarna med simvastatin med avseende på kardiovaskulära händelser hos barn med heFH är okända.

Säkerhet och effekt för doser över 40 mg dagligen har inte studerats hos barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Långtidseffekter av simvastatinbehandling i barndomen med avseende på minskning av sjuklighet och dödlighet i vuxen ålder har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simvastatin är en inaktiv lakton som med lätthet hydrolyseras *in vivo* till motsvarande beta-hydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolys sker huvudsakligen i levern; hydrolyshastigheten i human plasma är mycket långsam.

De farmakokinetiska egenskaperna har utvärderats hos vuxna. Farmakokinetiska data gällande barn och ungdomar saknas.

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och genomgår omfattande första passage-extraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av leverblodflödet. Levern är det primära effektorganet för den aktiva formen. Beta-hydroxysyrans tillgänglighet för den systemiska cirkulationen efter en oral dos simvastatin konstaterades vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration av aktiva hämmare uppnås ca 1–2 timmar efter administrering av simvastatin. Samtidigt födointag påverkar inte absorptionen.

Farmakokinetiken för enstaka och upprepade doser simvastatin visade att ingen ansamling av läkemedlet sker efter upprepade doser.

Distribution

Proteinbindningsgraden för simvastatin och dess aktiva metabolit är > 95 %.

Eliminering

Simvastatin är ett substrat för CYP3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatins huvudmetaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra och fyra ytterligare aktiva metaboliter. Efter en oral dos av radioaktivt simvastatin till människa, utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i feces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i feces utgörs av absorberade läkemedelskvivalenter utsöndrade i gallan samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten var den genomsnittliga halveringstiden 1,9 timmar. Ett genomsnitt på endast 0,3 % av den intravenösa dosen utsöndrades i urin som hämmare.

Simvastatinsyra tas aktivt upp i hepatocyterna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

SLCO1B1 polymorfism

Bärare av SLCO1B1-genen c.521T> C-allelen har lägre OATP1B1-aktivitet. Den genomsnittliga exponeringen (AUC) av den aktiva huvudmetaboliten, simvastatinsyra är 120 % i heterozygota bärare (CT) av C-allelen och 221 % i homozygota (CC) bärare i förhållande till den hos patienter som har den vanligaste genotypen (TT). C-allelen har en frekvens på 18 % i den europeiska befolkningen. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering av simvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakodynamik, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid maximalt tolererade doser hos både råtta och kanin orsakade simvastatin inga fostermisbildningar och hade ingen effekt på fertilitet, reproduktionsförmåga eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Stärkelse (majs), pregelatiniserad 1500
Butylhydroxianisol (E320)
Ascorbinsyra (E300)
Citronsyra (E330)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Talk (E553b)
Magnesiumstearat (E470b)

Dragering:

Hypromellos (E464)
Röd järnoxid (E172)
Trietylcitrat (E1505)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Povidon K-30

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister.
Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26986

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.3.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 21.6.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.4.2023