

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lipcut 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Lipcut 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen

simvastatiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg tai 80 mg simvastatiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti

Lipcut 5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 47,6 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: 95,2 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: 61,25 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 30 mg kalvopäällysteiset tabletit: 286 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: 122,50 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 60 mg kalvopäällysteiset tabletit: 421,4 mg laktoosimonohydraattia
Lipcut 80 mg kalvopäällysteiset tabletit: 561,80 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Keltainen, kalvopäällysteinen, soikea, jakouurrettu, kupera tabletti, jossa toisella puolella koodi SIM 5.
10 mg: Vaalea roosanvärinen, kalvopäällysteinen, soikea, jakouurrettu, kupera tabletti, jossa toisella puolella koodi SIM 10.
20 mg: Oranssi, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja toisella puolella koodi 20.
30 mg: Valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, jakouurrettu, kupera tabletti, jossa toisella puolella koodi SIM 30.
40 mg: Punaruskea, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja toisella puolella koodi 40.
60 mg: Vaaleansininen, kalvopäällysteinen, soikea, jakouurrettu, kupera tabletti, jossa toisella puolella koodi SIM 60.
80 mg: Vaaleanvihreä, kalvopäällysteinen, soikea, jakouurrettu, kupera tabletti, jossa toisella puolella koodi SIM 80.

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 riittävästi hoitovastetta.

Homotsygoottisen familiaalisen 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

Lipcut -annos on 5 - 80 mg simvastatiinia 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 Lipcut -hoidon 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 Lipcutin aloitusannos on 40 mg vuorokaudessa iltaisin. Lipcut -valmistetta 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 Lipcut -annos on 20 - 40 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin potilaille, joilla on suuri sepelvaltimotaudin vaara (hyperlipidemiaan liittyen tai ei). Hoito lääkevalmisteella voidaan aloittaa samaan aikaan

ruokavaliohoidon ja liikunnan kanssa. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Muu samanaikainen hoito

Lipcut on tehokas joko yksin tai yhdessä sappihappoja sitovien aineiden kanssa käytettynä. Lipcut pitäisi ottaa joko kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai neljä tuntia näiden jälkeen.

Samanaikaisesti fibraatteja, muita kuin gemfibrotsiilia (ks. kohta 4.3) tai fenofibraattia saavien potilaiden Lipcut -annos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia, diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä valmisteita saavien potilaiden Lipcut -annos 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 antamiseen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), on suhtauduttava pidättyvästi. Jos yli10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

lääkkäät 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.

Antotapa

Lipcut on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Lipcut 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 sytokromin P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-

proteaasin estäjät (esim. nefliviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni, ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) samanaikainen käyttö (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/rabdomyolyyysi

Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA -reduktaasin estäjät, aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arkuutena tai -heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiinihämöni (CK) arvo voi kohota yli kymmenen kertaa viitearvojen ylärajan (ULN). Myopatia voi ilmetä rabdomyolyyysinä, 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.

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian tai rabdomyolyyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinihoitoa saaneen potilaan tiedot ja näistä 24 747 potilasta (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 lääkeseosten välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla kohta Toimenpiteet lääkeseosten 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 rabdomyolyyysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkevalmisteiden

(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) (katso kohta 5.2). Genotyypitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi harkittava, jos mahdollista, 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.

Kreatiiniкинаasin määrittäminen

Kreatiiniкинаasia (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 viisi-seitsemän 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 rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (ikä yli 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, varovaaisuutta 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 epäillään 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 kreatiinihaponpitoisuuden 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 kreatiinihaponpitoisuuden (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 elekttiivistä leikkausta ja aina vakavamman sairauden tai suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä.

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

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

Myopatian ja rabdomyolyyysin 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 rabdomyolyyysin, 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 sytokromin P450 3A4:nestäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasineistäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, nefatsodonin ja sisältävät lääkkeet kobisistaatti kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden sytokromi P450 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 rabdomyolyyysin 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 systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon päätyttyä. Jos systeemisen fusidiinihappohoidon katsotaan olevan potilaalle välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa yhdessä statiinien kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta ilmenee.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 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 lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan sytokromi P450 3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara. Annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti kohtalaisten sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa 2-5-kertaiseksi) kanssa, simvastatiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisten sytokromi P450 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/rabdomyolyyasia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjä 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 yhdistelmähoiton 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, -arkuuden 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/laropipranttia. 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.

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 määrääjain (esim. puolivuositain) 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 alaniiniaminotranferaasi (ALAT) voi olla peräisin lihaksesta, joten ALAT- ja CK-arvojen kohoaminen voi olla merkki myopatiasta (ks. yllä Myopatia/rabdomyolyysi).

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvoin fataaleja ja ei-fataaleja maksan vajaatoiminta tapauksia statiineja, mukaan lukien simvastatiinia, käyttävillä potilailla. Mikäli vakavaa kliinisesti oireilevaa maksavauriota ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta esiintyy Lipcut -hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Mikäli vaihtoehtoista syytä ei löydy, Lipcut -hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Lipcut -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/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ilmenneen 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.

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 kypsyymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1). Murrosikäisiä tyttöjä tulee neuvoa 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.

Apuaineet

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Myopatian, myös rabdomyolysin, vaara suurenee, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on farmakokineettinen yhteisvaikutus gemfibrosiilin 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/rabdomyolysia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia omaavien lääkeaineiden annossuositukset on koottu alla olevaan taulukkoon (tarkempia tietoja löytyy tekstistä; ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lääkeaineyhteisvaikutukset, jotka ovat yhteydessä lisääntyneeseen myopatian/rabdomyolysin vaaraan

Yhteisvaikutuksia omaavat lääkeaineet	Annossuositukset
<i>Voimakkaat CYP3A4 -inhibiittorit:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasainestäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti	Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa

Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	
Muut fibraatit (paitsi fenofibraatti)	Älä ylitä annosta 10 mg simvastatiinia vuorokaudessa.
Fusidiinihappo	Ei suositella simvastatiinihoidon kanssa.
Niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille.
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	Älä ylitä annosta 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa.
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa.
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista simvastatiinihoidon aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

Sytokromiin P450 3A4-estäjiin liittyvät yhteisvaikutukset

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 substraatti. Voimakkaat sytokromin P450 3A4 inhibiittorit lisäävät myopatian ja rابدomyolyyysin vaaraa lisäämällä HMG-CoA -reduktaasin estäjän aktiivisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasainestäjät (esim. nefinaviiri), 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-proteasain estäjien (esim. nefinaviiri), 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 sytokromi P450 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 sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsoli

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

Siklosporiini

Myopatian/rabdomyolyyysin vaara lisääntyy, jos suurten 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 sytokromi P450 3A4:n estymisestä ja/tai OATP1B1:n estymisestä.

Danatsoli

Myopatian/rabdomyolyysin 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 glukuronidaatioreittiä ja/tai OATP1B1:tä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Yhteiskäyttö gemfibrotsiilin kanssa on vasta-aiheinen.

Fusidiinihappo

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

Samanaikainen yhteiskäyttö voi lisätä molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa. Jos fusidiinihappohoito on välttämätön, simvastatiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Katso myös 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 vuorokaudessa.

Kalsiuminestäjät

- *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.

Sytokromi P450 3A4:n kohtalaiset estäjät

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan sytokromia P450 3A4 kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara (ks. kohta 4.4).

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

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 sytokromin P450 3A4 kautta.

Peroraaliset antikoagulantit

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20-40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariinantikoagulanttien 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. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkittäviä 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 antikoagulanttihoidossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lipcut -valmisteen 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 käsitäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana Lipcut -valmistelle tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut merkittävästi 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 Lipcut -valmistetta tai sitä läheisesti muistuttavaa HMG-CoA-reduktaasin estäjää saaneiden potilaiden lapsilla eroaisi muussa väestössä todettavasta esiintyvyydestä, äidin Lipcut -hoito 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 Lipcut -valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Lipcut -hoito 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 Lipcut -valmistella saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, Lipcut -hoitoa saavien naisten ei tule 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 koneidenkäyttökykyyn

Lipcut 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, pitkäkestoisissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien HPS- (20 536 potilasta) ja 4S- (4444 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 viitearvojen ylärajan ja varmistettu uusintatestillä) esiintyi 0,21 %:lla (n = 21) simvastatiinia annoksena 40 mg ja 0,09 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyyksiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos	Harvinainen: anemia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen: anafylaksi
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen: unettomuus Tuntematon: masennus
Hermosto	Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia Hyvin harvinainen: muistin heikkeneminen*
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 ja ei-fataali maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	Harvinainen: ihottuma, kutina, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen: myopatia** (mukaan lukien myosiitti), rhabdomyolyyysi, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit Tuntematon: tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia***** (ks. kohta 4.4).
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon: erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen: voimattomuus, yliherkkyysoireyhtymä***
Tutkimukset	Harvinainen: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyylitranspeptidaasi) (ks. kohta 4.4 Maksavaikutukset), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiinikinaasitason kohoaminen (ks. kohta

* 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 (1 päivä - vuosia) sekä oireiden häviämisaikajankohta (mediaani 3 viikkoa) vaihtelivat.

** 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).

*** 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.

****HbA1c- ja paastoverengluukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiineilla, mukaan lukien simvastatiinilla.

*****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 kreatiiniakinaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia ilman merkittävää tulehdusta; paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi seuraavia hättätapahtumia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- Unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- Seksuaalitoimintojen häiriöt
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottista familiaalista 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 siedettävyysoireyhtymä osoittautui yleisesti ottaen samanlaiseksi 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, 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-metyylliglutaryyli-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 tuotannon vähenemiseen 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

Sepelvaltimotaudin vaara on suurentunut tai sepelvaltimotauti 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 sepelvaltimotauti, muu okklusiivinen valtimosairaus tai diabetes. Tutkimuksessa 10 269 potilasta sai simvastatiinihoitoa 40 mg/vrk ja 10 267 potilasta plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan. Lähtötilanteessa 6793 potilaan (33 %) LDL -kolesterolitaso oli alle 116 mg/dl, 5063 potilaan (25 %) taso oli 116 - 135 mg/dl ja 8680 potilaan (42 %) taso oli yli 135 mg/dl.

Simvastatiinihoito annoksena 40 mg/vrk pienensi plaseboon verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkitsevästi [1328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1507 (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 merkitsevä.

Simvastatiini pienensi myös suurten sepelvaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepelvaltimotautikuolemat) vaaraa 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatiini vähensi sepelvaltimoiden revaskularisaatioimenpiteiden (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 koronaaritautia 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 Simvastatin Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin simvastatiinia 4444 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 = 2223). 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). Ei-kardiovaskulaarikuolleisuudessa 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%).

Pediatriiset 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 kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi). 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 ensimmäisen 8 viikon ajan

(kerran vuorokaudessa iltaisin), 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 apolipoproteiini B:n (apoB) 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 8 viikon ajan 10 mg, sitten 8 viikon ajan 20 mg ja lopulta 40 mg) simvastatiini oli pienentänyt LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 36,8% (lumelääke: pitoisuus nousi 1,1% lähtötilanteesta), apoB:n pitoisuutta 32,4% (lumelääke: 0,5%) ja triglyseridipitoisuutta (mediaani) 7,9% (lumelääke: 3,2%) sekä suurentanut HDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin 8,3% (lumelääke: 3,6%). Simvastatiinihoidon pitkäaikaisia suotuisia vaikutuksia kardiovaskulaarisiiin 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 Farmakokinetiikka

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

Farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu vain aikuisilla. Lapsia ja nuoria koskevaa farmakokineettistä tutkimustietoa ei ole saatavilla.

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.

Jakaantuminen:

Simvastatiini ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat proteiineihin yli 95 %:sti.

Eliminaatio:

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 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 sapen mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Kun

beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erityisesti inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

Simvastatiini kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta. Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n substraatti.

Erityisryhmät

SLCO1B1-polymorfia

SLCO1B1-geenin c.521T>C -alleelin kantajilla on heikompi OATP1B1-aktiivisuus. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterosygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homosygooteilla (CC) kantajilla suhteessa potilaisiin, jotka kantavat yleisintä genotyyppiä (TT). C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, on riski lisääntyneelle simvastatiinihapon altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen raskauden riskiin (katso kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta 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 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg ja 80 mg:

Esigelatinoitu tärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Butyylihydroksianisoli (E 320)
Askorbiinihappo (E 300)
Sitruunahappomonohydraatti (E 330)
Magnesiumstearaatti

Tabletin ydin 20 mg ja 40 mg:

Esigelatinoitu tärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Butyylihydroksianisoli (E 320)
Sitruunahappomonohydraatti (E 330)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)

Lipcut 5 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 10 mg/20 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 40 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi
Punainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 60 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi
Indigokarmiini, alumiini-suola (E 132)

Lipcut 80 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi
Indigokarmiini, alumiini-suola (E 132)
Kinoliinikeltainen (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

Läpipainopakkaus

5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 80 mg
3 vuotta

60 mg
2 vuotta

Tablettipurkki

5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg
2 vuotta

20 mg, 40 mg, 80 mg
3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30°C. Pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa valolta suojaamiseksi.

Tablettipurkki:

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ja 80 mg

Läpipainopakkaus (Al/PVC)

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 50 x 1, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Polyeteenitablettipurkki, jossa kierrekorkki.
Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ja -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

60 mg

Läpipainopakkaus (Al/PVC)

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Polyeteenitablettipurkki, jossa kierrekorkki
Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 16012
10 mg: 16013
20 mg: 16014
30 mg: 16015
40 mg: 16016
60 mg: 18449
80 mg: 17353

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.06.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.06.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.03.2018