

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simvastatin ratiopharm 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Simvastatin ratiopharm 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Simvastatin ratiopharm 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Simvastatin ratiopharm 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi tabletti sisältää 71,49 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin ratiopharm 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi tabletti sisältää 142,84 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin ratiopharm 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi tabletti sisältää 285,68 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit.

10 mg: Vaaleanpunainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toinen puoli on sileä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.
20 mg: Kellaruskea, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toinen puoli on sileä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.
40 mg: Pinkki, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toinen puoli on sileä. 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 familiaalisen hyperkolesterolemian (HoFH) hoitoon ruokavalion ja muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos tällaiset hoidot eivät sovi.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäiseminen

Sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvän kuolleisuuden ja sairastavuuden vähentämiseen muiden riskitekijöiden korjaamisen ja muun sydäntä suojaavan hoidon ohella, kun potilaalla on todennettu ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai diabetes mellitus ja joko normaali tai suurentunut kolesterolipitoisuus (ks. kohta 5.1).

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 LDLkolesterolin 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. Simvastatiini pitäisi ottaa joko > 2 tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai > 4 tuntia näiden jälkeen.

Samanaikaisesti fibraatteja, muita kuin gemfibrotsiilia (ks. kohta 4.3) tai fenofibraattia saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamilia, diltiatseemia, elbasviiria tai gratsopreiviiria 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 käyttöä on harkittava tarkkaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Jos yli 10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 10-17-vuotiaille 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.

Suosittelun annos on 10–40 mg vuorokaudessa ja suositeltu enimmäisannos 40 mg vuorokaudessa. Annostuksen tulisi olla yksilöllinen ja se tulee säätää hoitotavoitteiden mukaan noudattaen hoitosuosituksia lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Annostusmuutokset tehdään neljän viikon välein tai harvemmin.

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

Antotapa

Simvastatin ratiopharm on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Simvastatin ratiopharm 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 CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteasiinestäjät (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/rabdomyolyyysi

Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA –reduktaasin estäjät, aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arkuutena tai –heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiiniinikinaasin (CK) arvo voi kohota yli kymmenen kertaa viitearvojen ylärajan (ULN). Myopatia voi ilmetä rabdomyolyyysinä, johon voi liittyä myoglobinurian seurauksena syntyvä akuutti munuaisten vajaatoiminta. Tällaisissa tilanteissa on hyvin harvoin esiintynyt kuolemantapauksia. 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 rabdomyolyyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413 potilaan tiedot (näistä 24 747 potilasta, noin 60 %, mukana tutkimuksissa, joiden seurannan-ajan mediaani 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 vuorokaudessa. 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. 80 mg:n simvastatiiniannosta 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:n annosta käyttäville potilaille, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää simvastatiiniannosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, jolla on vähemmän mahdollisia lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla kohta ”Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi” sekä 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 simvastatiinin systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolyyysin 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 simvastatiinille 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.

Kreatiinkinaasin määrittäminen

Kreatiinkinaasia (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 määrittämisen 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 rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (ikä \geq 65 vuotta)
- naispotilaat
- 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 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 kreatiiniinaseerumin 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 simvastatiiniannosta on nostettu 80 mg:aan saakka (ks. kohta 5.1). Seerumin kreatiiniinaseerumin (CK) säännöllistä seuranta suositellaan, sillä sen avulla voidaan tunnistaa subkliiniset myopatiatapaukset. Seurannalla ei kuitenkaan välttämättä voida estää myopatian kehittymistä.

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

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

Myopatian ja rابدomyolyysin vaara suurenee merkittävästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä voimakkaasti estävien lääkkeiden (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasainestäjät (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 rابدomyolyysin vaara suurenee myös, jos tiettyjä simvastatiiniannoksia käytetään samanaikaisesti amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). HoFH-tautia sairastavilla potilailla lomitapidin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa tätä vaaraa.

Näin ollen, simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteasainestäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP3A4: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 rابدomyolyysin 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 systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa tai 7 päivän kuluessa fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon käyttöä pidetään välttämättömänä, on statiinihoito keskeytettävä fusidiinihappohoidon ajaksi.

Rabdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu fusidiinihappoa ja statiineja samanaikaisesti käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, 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 CYP3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara. Annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4: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/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 yhdistelmähoidon 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.

Daptomysiini

Myopatiaa ja/tai rabdomyolyyasia 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 aiheuttaa myopatiaa ja/tai rabdomyolyyasia. 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 aiheellisenä. Potilaille, joiden annos on nostettu 80 mg:an, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä kun annos on nostettu 80 mg:an sekä määräajoin (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 kolme kertaa normaaliarvojen ylärajan 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. edellä ”Myopatia/rabdomyolyyssi”).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin fataaleja ja ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia statiineja, mukaan lukien simvastatiinia, käyttävillä potilailla. Mikäli vakavaa ja 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.

Simvastatiinia 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 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.

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 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

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. CYP3A4) 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

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto suosituksista yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden määräämistä varten (lisätietoja löytyy tekstistä; ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Lääkkeet, jotka lisäävät myopatia/rabdomyolyyysivaaraa	
Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet	Lääkkeen määräämisuositukset
Voimakkaat CYP3A4 estäjät, esim: Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni, Kobisistaatti Siklosporiini, Danatsoli, Gemfibrotsiili	Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa
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
Daptomysiini	Simvastatiinin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyödyt ole haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4)
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista simvastatiinihoidon aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

CYP3A4:n estäjien käyttöön liittyvät yhteisvaikutukset

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 substraatti. Voimakkaat sytokromin P450 3A4 inhibiittorit lisäävät myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa lisäämällä HMG-CoA -reduktaasin estäjän pitoisuutta ja sitä kautta sen estovaikutusta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasimestäjät (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-proteaasintestäjien (esim. nelfinaviiri), 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 CYP3A4: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 heikompia sytokromin P450 3A4 inhibiittoreiden, 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/rabdomyolyyisin 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 CYP3A4:n ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinin estymisestä.

Danatsoli

Myopatian ja rabdomyolyyisin 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 rabdomyolyyisin, vaara voi lisääntyä systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen vai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyisitapauksia (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 rabdomyolyyisin 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.

Kalsiuminestäjät

- *Verapamiili*
Myopatian ja rabdomyolyyisin 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 CYP3A4:n estymisen vuoksi. Siksi verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.
- *Diltiatseemi*
Myopatian ja rabdomyolyyisin 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 CYP3A4:n 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 rbdomyolyysin 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.

CYP3A4:n 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 4.4).

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 myopatiariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Niasiini (nikotiinihappo)

Myopatiaa/rbdomyolyysia 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 rbdomyolyysia 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 rbdomyolyysin riski voi lisääntyä käytettäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. simvastatiinia) ja daptomysiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini

Koska rifampisiini on voimakas CYP3A4 -entsyymien indusoija, pitkäaikaista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoitoon) 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 sytokromi P450 3A4:ää 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. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiinijassa 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 klinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsittäneessä 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 primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin. Näin ollen simvastatiinia ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Simvastatiinihoito tulee keskeyttää 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 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

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, pitkäkestoisissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaanlukien 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 kreatiinikinaasitason 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 plaseboa saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyyksiä on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen (> 1/10), Yleinen (≥ 1/100, < 1/10), Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Hyvin harvinainen (< 1/10 000), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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

Silmät

Harvinainen: hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen

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 kudokset

Harvinainen: ihottuma, kutina, alopesia

Hyvin harvinainen: likenoidit lääkeainehottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: myopatia* (mukaan lukien myosiitti), rhabdomyolyyysi, johon voi liittyä akuutti 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).

Tuntematon: tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinainen: lihasrepeämä

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinainen: gynekomastia

Tuntematon: erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: 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

Harvinainen: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaatti-aminotransferaasi, gammaglutamylitranspeptidaasi) (ks. kohta 4.4 Maksavaikutukset), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiini-kinaasitason kohoaminen (ks. kohta 4.4).

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

Kognitiivisten toimintojen heikentymistä (esimerkiksi muistin menetys, muistamattomuus, amnesia, muistin heikentyminen, sekavuus) on raportoitu harvoin markkinoilletulon jälkeen statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä. Tapaukset on yleensä luokiteltu ei-vakaviksi ja oireet ovat hävinneet statiinin käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden alkamisajankohta (1 päivä - vuosia) sekä oireiden häviämisaikajankohta (mediaani: 3 viikkoa) ovat vaihdelleet.

Lisäksi seuraavia haittatapahtumia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- poikkeustapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaishoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4)
- *diabetes mellitus*: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverengluukoosi $\geq 5,6$ 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 siedettävyysprofiili 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-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: C10AA01

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 pääasiassa 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 merkittävästi [1328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1507 (14,7 %) plaseboa saanutta potilasta, $p = 0,0003$] vähentämällä sepelvaltimotautikuolemia 18 % [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 koronaaireita 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 (mediaani 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 ($n = 1 553$; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %); riskisuhde RR: 0,94; 95 %:n 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 hyperkolesterolemiata 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, jolloin siinä oli mukana 144 potilasta, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai lumelääkettä.

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

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 kardiovaskulaarisii tapahtumiin heterosyygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavissa lapsissa ei tunneta.

Yli 40 mg:n vuorokausiannosten tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu heterosyygoottista 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 hydrolysoituu elimistössä herkästi vastaavaksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiassa maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittu aikuisilla. Farmakokineettisiä tietoja lapsista ja nuorista 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.

Jakautuminen

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 erittyi 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 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (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 simvastatiinin altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen rabdomyolyyysin riskiin (katso kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen 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
esigelatinoitu maissitärkkelys
butyylihydroksianisoli (E 320)
magnesiumstearaatti
askorbiinihappo
sitruunahappomonohydraatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli (PEG 3350)
glyseroltriasetaatti
punainen rautaoksidi (E 172)

10 ja 20 mg tablettien kalvopäällyste sisältää lisäksi:
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

HDPE-tablettipurkit: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 tablettia 10, 14 tai 20 tabletin läpipainoliuskossa (valkoiset, läpikuultamattomat PVC/PE/PVDC/Al-läpipainoliuskat).

49, 50, 56 tai 100 tablettia, 5, 7, 10 tai 14 tabletin läpipainoliuskossa (perforoidut kerta-annosläpipainoliuskat sairaalakäyttöön – valkoiset, läpikuultamattomat PVC/PE/PVDC/Al-läpipainoliuskat)

250 tablettia HDPE:stä valmistetussa tablettipurkissa (HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, sinetillä varustettu, kuivatusainetta sisältävä kierrekorkki).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 17254
20 mg: 17255
40 mg: 17256

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.8.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Simvastatin ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin ratiopharm 20 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin ratiopharm 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg simvastatin.
En tablett innehåller 20 mg simvastatin.
En tablett innehåller 40 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

Simvastatin ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter:
Varje tablett innehåller 71,49 mg laktosmonohydrat.

Simvastatin ratiopharm 20 mg filmdragerade tabletter:
Varje tablett innehåller 142,84 mg laktosmonohydrat.

Simvastatin ratiopharm 40 mg filmdragerade tabletter:
Varje tablett innehåller 285,68 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

- 10 mg: Ljusrosa, oval filmdragerad tablett med en brytskåra på ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Tablettens kan delas i två lika stora doser.
- 20 mg: Gyllenbrun, oval filmdragerad tablett med en brytskåra på ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Tablettens kan delas i två lika stora doser.
- 40 mg: Rosa, oval filmdragerad tablett med en brytskåra på ena sidan. Den andra sidan av tablettens är slät. Tablettens kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet när effekt av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion eller viktnedgång) är otillräcklig.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) som tillägg till diet och annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres), eller när sådan behandling inte är lämplig.

Kardiovaskulär prevention

Minskning av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller *diabetes mellitus* med antingen normala eller förhöjda kolesterolvärden, som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer och annan kardioprotektiv terapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosintervallet är 5-80 mg/dag av simvastatin, givet oralt som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras i intervall om minst 4 veckor till som mest 80 mg givet som engångsdos på kvällen. Dosen om 80 mg/dag rekommenderas enbart till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där nyttan anses överväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hyperkolesterolemi

Patienterna bör inleda normal kolesterolsänkande diet, vilken skall följas även under behandlingen med simvastatin. Den vanliga startdosen är 10 - 20 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en hög reduktion av LDL-kolesterol (mer än 45 %) kan inleda med 20 - 40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultat från en kontrollerad klinisk studie är den rekommenderade startdosen av simvastatin 40 mg/dag administrerat på kvällen. Simvastatin ska användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) hos dessa patienter eller när sådana behandlingsmöjligheter saknas.

För patienter som får samtidig behandling med lomitapid ska simvastatindosen inte överstiga 40 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Kardiovaskulär prevention

En vanlig dos av simvastatin är 20 - 40 mg givet som engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kranskärslsjukdom (med eller utan hyperlipidemi). Behandling med läkemedel kan inledas samtidigt med diet och motion. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Annan samtidig behandling

Simvastatin är effektivt både ensamt och i kombination med gallsyrabindande resiner. Dosering bör ske antingen > 2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av gallsyrabindande resiner.

Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med fibrater (förutom gemfibrozil (se avsnitt 4.3) eller fenofibrat), bör dosen av simvastatin inte överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem, elbasvir eller grazoprevir, bör dosen av simvastatin inte överskrida 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion Ändring av dosen är i allmänhet ej nödvändig för patienter med måttlig njurinsufficiens.

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) bör doser över 10 mg/dag noggrant övervägas; och om dessa anses nödvändiga, implementeras med försiktighet.

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrik population

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

Det rekommenderade dosintervallet är 10 - 40 mg/dag, och den högsta rekommenderade dosen är 40 mg/dag. Dosen bör anpassas individuellt enligt behandlingsmål och gällande behandlingsrekommendationer för barn (se avsnitt 4.4 och 5.1). Dosjusteringar bör göras i intervall om 4 veckor eller mer.

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

Simvastatin ratiopharm är avsett för oral användning. Simvastatin ratiopharm kan tas som en engångsdos om kvällarna.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjda aminotransferaser av okänd genes.
- Graviditet eller amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (ämnena 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 som innehåller kobicistat] (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Samtidig behandling med gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Samtidig behandling med lomitapid hos patienter med HoFH vars simvastatindos överskrider 40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, som kännetecknas av muskelsmärk, -ömheter eller -svaghet förenad med kreatinfosfokinasyvärden över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobinuri och i mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (d.v.s. då halterna av simvastatin och simvastatinsyra i plasma är förhöjda). Detta kan delvis bero på interaktioner med sådana läkemedel som stör simvastatinmetabolismen och/eller signalvägar för transportproteinerna (se avsnitt 4.5).

Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare, är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en databas med resultat från kliniska studier med 41 413 patienter (varav 24 747, d.v.s. ca 60 %, deltog i studier med en genomsnittlig uppföljningstid på minst fyra år) var incidensen för myopati ungefär 0,03 % då dosen var 20 mg/dag, 0,08 % då dosen var 40 mg/dag och 0,61 % då dosen var 80 mg/dag. I dessa studier följdes patienterna noga och vissa interagerande läkemedel hade exkluderats.

I en klinisk studie där patienter med tidigare hjärtinfarkt behandlades med simvastatin i doser på 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter med dosen 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 hos patienter som behandlas med doser på 80 mg simvastatin i jämförelse mot andra statinbaserade behandlingar med motsvarande LDL-kolesterolsänkande effekt. En behandling med simvastatindoser på 80 mg ska därför utnyttjas endast vid behandling av patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer, samt hos vilka ett tillräckligt terapivår inte uppnåtts med mindre doser och då den förväntade nyttan antas överskrida eventuella risker med behandlingen. De patienter som behandlas med simvastatindoser på 80 mg och som behöver få behandling med läkemedel som interagerar med simvastatin, ska övergå till en lägre simvastatindos eller någon alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för möjliga interaktioner mellan läkemedlen (se nedan ”Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner” samt avsnitten 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för hjärt- och kärlsjukdom behandlades med simvastatindoser på 40 mg/dag (median för uppföljningstiden: 3,9 år) var förekomsten av myopati ca 0,05 % hos patienter av icke-kinesiskt ursprung (n = 7 367) och 0,24 % hos patienter av kinesiskt ursprung (n = 5 468). Trots att den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie utgjordes av personer med kinesiskt ursprung, ska försiktighet iakttagas också vid förskrivning av simvastatin till andra patienter av asiatiskt ursprung. Minsta möjliga dos ska dessutom användas.

Nedsatt funktion av transportproteiner

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

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

Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör ej ske efter ansträngande träning eller när andra orsaker till CK-stegring förekommer, eftersom detta kan försvåra bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (> 5 x ULN), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

Före behandlingsstart

Alla patienter som påbörjar en behandling med simvastatin, eller vars simvastatindos ökas, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmärk, -ömhet eller -svaghet. Försiktighet bör iakttagas vid förskrivning till patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde av CK vid utgångsläget, bör mätning innan behandlingsstart ske i följande situationer:

- äldre patienter (ålder ≥ 65 år)
- kvinnliga patienter
- nedsatt njurfunktion
- okontrollerad hypotyreoidism
- ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller inom familjen
- tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat
- alkoholmissbruk.

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandlingen ställas mot eventuella risker, och en klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelsymtom vid behandling med en statin eller fibrat, skall behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (> 5 x ULN) bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Om muskelsmärk, muskelsvaghet eller -kramper uppstår då patienten behandlas med en statin, bör CK-värdet mätas. Om detta värde, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig vara kraftigt förhöjt (> 5 x ULN) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär, trots att CK-värdet är < 5 x ULN, bör avbrytande av behandlingen övervägas. Om myopati misstänks av andra anledningar, bör behandlingen avbrytas.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) 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 (se avsnitt 4.8).

Återinsättning av statinen eller introduktion av en alternativ statin, på lägsta möjliga dos och under noggrann övervakning, kan övervägas om symtomen avtar och CK-värdet återgår till det normala.

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titrerats till dosen 80 mg simvastatin (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 skulle förhindra uppkomsten av myopati.

Behandling med simvastatin bör tillfälligt avbrytas några dagar före omfattande elektiv kirurgi och alltid i samband med allvarigare sjukdomar eller större kirurgiska ingrepp.

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 [exempelvis itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat], liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Risken för myopati och rabdomyolys ökar även vid samtidig användning av vissa simvastatindoser i kombination med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Hos patienter med HoFH kan en samtidig behandling med lomitapid och simvastatin öka denna risk.

Följaktligen får simvastatin inte användas samtidigt med CYP3A4-hämmare, såsom itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om inga alternativ till en behandling med potenta CYP3A4-hämmare (ämnen som ökar AUC med ca 5 gånger eller mer) finns att tillgå, måste ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med simvastatin göras under behandlingsperioden (och bruk av alternativ statin övervägas). Vidare bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare, såsom flukonazol, verapamil och diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

En samtidig behandling med simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). På grund av en ökad risk för myopati och rabdomyolys bör simvastatindosen inte överskrida 10 mg/dag hos patienter som tar simvastatin i kombination med övriga fibrater (förutom fenofibrat) (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin, då bägge dessa läkemedel givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin får inte administreras samtidigt som systemiskt fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandlingen avbrytas under hela den tid som behandlingen med fusidinsyra pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienterna ska rådås att omedelbart söka läkare vid symtom på muskelsvaghet, -smärta eller -ömhets.

En statinbehandling kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av simvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

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

Patienter som samtidigt behandlas med simvastatin (särskilt i stora doser) och övriga läkemedel med måttligt hämmande effekt på cytokrom P450 3A4 kan löpa ökad risk för myopati. En samtidig behandling med simvastatin och måttliga CYP3A4-hämmande medel (ämnen som ökar AUC med 2–5 gånger) kan kräva en justering av simvastatindosen. Vid kombinationer med vissa måttliga CYP3A4-hämmare, såsom diltiazem, är den högsta rekommenderade simvastatindosen 20 mg (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 också då de ges ensamt.

I en klinisk studie (median uppföljningstid: 3,9 år) på patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och med välkontrollerade LDL-kolesterolnivåer med simvastatindoser på 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/dag) 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 noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömhet, 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 2 000 mg/40 mg med modifierad frisättning.

Trots att den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati var 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 likna dem 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).

Leverpåverkan

I kliniska studier uppträdde kvarstående ökning (till > 3 x ULN) av serumtransaminaser hos ett fåtal vuxna patienter som fick simvastatin. När behandlingen med simvastatin hos dessa patienter avbröts eller avslutades, återgick vanligen transaminasnivåerna långsamt till nivåerna före behandlingen.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 80 mg dosen, samt därefter med jämna mellanrum (t.ex. halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iaktas för patienter som utvecklar aminotransferasförhöjningar och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om aminotransferasnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till 3 x ULN och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Det bör noteras att ALAT kan härstamma från muskel. Stigande ALAT tillsammans med CK kan därför tyda 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 allvarig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot inträffar under behandling med simvastatin, skall behandlingen avbrytas omedelbart. Om en alternativ etiologi inte hittas, skall behandlingen med simvastatin inte återupptas.

Simvastatin bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga (< 3 x ULN) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträder vanligen kort efter påbörjad simvastatinbehandling, de är vanligen övergående och åtföljs inte av några symtom. Ett avbrytande av behandlingen behövs i allmänhet inte.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statinernas positiva inverkan på den vaskulära risken, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och med laboratorietester enligt gällande nationella vårdrekommendationer.

Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Förekommande kännetecken kan innefatta andnöd, torr hosta och en generell försämring av hälsotillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att patienten har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statinbehandlingen avbrytas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för simvastatin hos patienter i åldern 10-17 år och med heterozogot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning med tonårspojkar i Tannerstadium II och över samt hos flickor minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil som patienter behandlade med placebo. **Doser på över 40 mg har inte studerats i denna population.** I den begränsade kontrollerade studien sågs i allmänhet inga mätbara effekter på tillväxt och sexuell mognad hos unga pojkar eller flickor, eller ingen mätbar effekt på menstruationscykelns längd hos flickor. (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Tonårsflickor skall instrueras att använda någon effektiv preventivmetod under 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 flickor före menarche.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller växtbaserade läkemedel som hämmar vissa enzymer (t.ex. cytokrom P450 3A4) och/eller signalvägar för transportproteiner (t.ex. OATP1B) kan öka koncentrationen av simvastatin och simvastatinsyra i plasma och leda till en ökad risk för myopati/rabdomyolys.

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati.

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, ökar vid samtidig behandling med fibrater. Dessutom förekommer en farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, vilken resulterar i förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se nedan ”Farmakokinetiska interaktioner” samt avsnitt 4.3 och 4.4). Då simvastatin och fenofibrat används samtidigt, finns inga belägg för att risken för myopati skulle överstiga summan av de individuella riskerna för respektive preparat. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetiska data finns ej för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har rapporterats vid samtidig administrering av simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

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

Läkemedelsinteraktioner som innebär ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
Potenta CYP3A4 hämmare, t.ex.: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin	Kontraindicerat med simvastatin.

Läkemedelsinteraktioner som innebär ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
Danazol Gemfibrozil	
Övriga fibrater (förutom fenofibrat)	En dos på 10 mg simvastatin per dygn ska inte överskridas.
Fusidinsyra	Rekommenderas inte i samband med simvastatinbehandling.
Niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dag)	Rekommenderas inte i kombination med simvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	En dos på 20 mg simvastatin per dygn ska inte överskridas.
Lomitapid	En dos på 40 mg simvastatin per dygn ska inte överskridas hos patienter med HoFH.
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 under simvastatinbehandling

Effekter av andra läkemedel på simvastatin

Interaktioner förknippade med hämmare av CYP3A4

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4-substrat. Potenta hämmare av P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat. Samtidigt intag itraconazol resulterade i en mer än en 10-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra (den aktiva betahydroxysyrametaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra.

En kombination med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat är därför 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) är oundviklig, skall ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingstiden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4- inhibitorer, såsom flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Flukonazol

Sällsynta fall av rabdomyolys som associerats med samtidig administrering av simvastatin och flukonazol har rapporterats (se avsnitt 4.4)

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin, vilket därför är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Trots att mekanismen inte är helt klarlagd, har ciklosporin visat sig öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare. Ökningen av AUC för simvastatinsyra beror antagligen delvis på en hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1-transportproteinet.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. En samtidig behandling med danazol är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatinsyra, möjligen genom hämning av glukoronideringen av simvastatin och/eller av transportproteinet OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ett samtidigt bruk med gemfibrozil är kontraindicerat.

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 (inklusive några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination.

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

Amiodaron

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron (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 samtidigt intag av simvastatin och verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis till viss del på grund av en hämning av CYP3A4. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg dagligen 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 orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av en hämning av CYP3A4. Dosen av simvastatin bör därför inte överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.

- *Amlodipin*

Risken för myopati ökar vid samtidig behandling med amlodipin och simvastatin. I en farmakokinetisk studie orsakade ett 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 CYP3A4-hämmare

Patienter som tillsammans med simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4, kan löpa ökad risk för myopati (se avsnitt 4.4).

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 rapporterats vid samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra). I en farmakokinetisk studie resulterade ett samtidigt intag av en engångsdos nikotinsyra med förlängd frisättning på 2 g och simvastatin 20 mg i en lätt ökning av AUC för simvastatin och simvastatinsyra och av C_{\max} för plasmakoncentrationen av simvastatinsyra.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Ett samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning av exponeringen. Intag av grapefruktjuice under simvastatinbehandlingen bör därför undvikas.

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 rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.4).

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig inducerare av enzymet CYP3A4 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 minskade AUC för simvastatinsyra med 93 % vid samtidig administrering av rifampicin.

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Simvastatin har ingen hämmande effekt på cytokrom P450 3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåerna av sådana läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 3A4.

Orala antikoagulantia

I två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på patienter med hyperkolesterolemi, gav simvastatindoser om 20-40 mg/dag en lätt förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia: protrombintiden, redovisad som International Normalized Ratio (INR), rapporterades öka från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 hos friska frivilliga, och från 2,6 till 3,4 i patientstudien. Mycket sällsynta fall av förhöjda INR-värden har rapporterats. Hos patienter som får kumarinantikoagulantia bör protrombintiden bestämmas innan simvastatinbehandlingen påbörjas, och analysen sedan upprepas med tillräckligt jämna mellanrum under behandlingens första tid. Detta för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiderna kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas till patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av simvastatin förändras eller behandlingen avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandlingen med simvastatin har

inte förknippats med blödningar eller med förändringar av protrombintiden hos patienter som ej tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerheten hos gravida kvinnor har ej fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har inte utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en prospektiv analys av ungefär 200 graviditeter där exponering för simvastatin eller en annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skett under den första trimestern, var dock incidensen medfödda missbildningar jämförbar med den som setts hos normalpopulationen. Mot denna bakgrundsincidens var detta antal graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Trots att det inte finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan närbesläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig incidensen från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Arterioskleros är en kronisk process och ordinerat avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditeten bör ha liten påverkan på långtidsriskerna som är associerade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar bör simvastatin ej användas hos kvinnor som är gravida, försöker bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan ej är gravid (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Då många läkemedel utsöndras i bröstmjolk, och på grund av risken för allvarliga biverkningar av simvastatin hos barn, ska kvinnor som använder simvastatin inte amma sina barn (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 honrättor (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 eller användning av maskiner bör man dock ta hänsyn till att sällsynta fall av yrsel rapporterats efter godkännandet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av följande biverkningar, som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännandet, är indelade baserat på utvärdering av deras incidensgrad i stora, långtids- och placebokontrollerade kliniska studier, bland annat HPS och 4S med 20 536 respektive 4 444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS-studien registrerades enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, transaminas- samt kreatinkinasstegring. I 4S noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapporteringar, har dessa biverkningar kategoriserats som ”sällsynta”.

I HPS-studien (se avsnitt 5.1), som involverade 20 536 patienter behandlade med simvastatin 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patienter behandlade med simvastatin 40 mg och patienter behandlade med placebo över i genomsnitt 5 år av studien. Avbrytandefrekvensen på grund av biverkningar var jämförbar mellan grupperna (4,8 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg jämfört med 5,1 % hos patienter behandlade med placebo). Incidensen av

myopati var < 0,1 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg. Förhöjda transaminaser (> 3 x ULN bekräftat genom 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 rangordnas enligt följande: Mycket vanliga (> 1/10), Vanliga (\geq 1/100, < 1/10), Mindre vanliga (\geq 1/1 000, < 1/100), Sällsynta (\geq 1/10 000, < 1/1 000), 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: sömnstörningar

Ingen känd frekvens: depression

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: huvudvärk, parestesier, yrsel, perifer neuropati

Mycket sällsynta: försämrat minne

Ögon

Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn

Magtarmkanalen

Sällsynta: förstoppning, buksmärtor, flatulens, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit/gulsot

Mycket sällsynta: fatal eller icke-fatal leversvikt

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: klåda, hudutslag, alopeci

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoida utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: myopati* (inklusive myosit), 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).

Ingen känd frekvens: tendinopati, ibland försvårad med ruptur; immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)

Mycket sällsynta: muskelbristning

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti

Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället

Sällsynta: asteni

Ett överkänslighetssyndrom bestående av några av följande symtom har rapporterats i sällsynta fall: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, *polymyalgia rheumatica*, dermatomyositis, vaskulit, trombocytopeni,

eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, hudrodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Undersökningar

Sällsynta: förhöjda serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, gammaglutamyltranspeptidas) (se avsnitt 4.4 *Leverpåverkan*), förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjningar i serum CK-värden (se avsnitt 4.4).

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

Efter godkännandet av läkemedlet har rapporter om kognitiv försämring (t.ex. minnesförlust, glömska, amnesi, försämrat minne, förvirring) förekommit i sällsynta fall i samband med statinanvändning, inklusive simvastatin. Dessa fall har vanligtvis varit icke-allvarliga och symtomen har varit reversibla vid avbrytande av statinbehandling. Tidpunkten för symtomdebut (1 dag till år) och försvinnandet av symtomen (3 veckor i median) har varierat.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats med vissa statiner:

- sömnstörningar, inklusive mardrömmar
- sexuell dysfunktion
- undantagsfall av interstitiell lungsjukdom, särskilt i samband med långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- *diabetes mellitus*: frekvensen beror på närvaro eller frånvaro 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 II och över samt flickor minst ett år efter menarke), 10 - 17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 175), var säkerhets- och toleransprofilen generellt sett likartad i gruppen behandlad med simvastatin jämfört med placebogruppen. 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 till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Hittills har ett fåtal fall av överdosering rapporterats; den maximala dosen som tagits är 3,6 g. Alla patienterna tillfrisknade utan men. Det finns ingen specifik behandling vid händelse av överdos. I sådana fall bör symtomatiska och understödande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare

ATC-kod: C10AA01

Verkningsmekanism

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys 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, vilket är ett hastighetsbestämmande steg tidigt i kolesterolsyntesen.

Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-kolesterolkoncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL-receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin antas involvera både en minskning av halten VLDL-kolesterol och en induktion av LDL-receptorn, med en minskad produktion och ökad katabolism av LDL-kolesterol som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandlingen med simvastatin. Simvastatin ger dessutom en måttlig ökning av HDL-C, samt en sänkning av triglyceridhalten i plasma. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan totalt och HDL-kolesterol samt LDL- och HDL-kolesterol.

Klinisk effekt och säkerhet

Ökad risk för kranskärlssjukdom eller etablerad kranskärlssjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40 - 80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärlssjukdom, andra aterosklerotiska kärlsjukdomar 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 utgångsläget hade 6 793 patienter (33 %) LDL-kolesterolnivåer under 116 mg/dl; 5 063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl; 8 680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl.

Jämfört med placebo minskade behandlingen med simvastatin 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten [1 328 (12,9 %) för simvastatinbehandlade patienter mot 1 507 (14,7 %) för patienter som erhållit placebo; $p = 0,0003$] på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärlssjukdom [587 (5,7 %) mot 707 (6,9 %); $p = 0,0005$; absolut riskreduktion med 1,2 %]. Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde inte statistisk signifikans. Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärlshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskulariseringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärlssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdandet av studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och särskilt de med ett LDL-kolesterol på mindre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-studien) studerades effekten av simvastatin på totalmortalitet hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom och ett utgångsvärde på totalkolesterol på 212 - 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med *angina pectoris* eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20 - 40 mg/dag ($n = 2 221$) eller placebo ($n = 2 223$) under genomsnittstiden 5,4 år. Simvastatin minskade risken för dödlighet med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för dödlighet i kranskärlssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (dödsfall p.g.a. kranskärlssjukdom samt hjärtinfarkter som krävt sjuhusvård och tysta icke-fatala infarkter) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad det gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

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 (major vascular events, MVE, definierat som fatal kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, behov av koronära revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt behov av 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 under studien var $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienter med simvastatin 80 mg/dag jämfört med 0,02 % hos patienter med simvastatin 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 %.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

I jämförande studier på effekt och säkerhet av simvastatin 10, 20, 40 och 80 mg dagligen hos patienter med hyperkolesterolemi, var den genomsnittliga sänkningen av LDL-C 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi som stod på simvastatin 40 mg och 80 mg, var medianvärdet för triglyceridsänkningen 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och den genomsnittliga HDL-C ökningen var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrisk population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium II och över samt 76 flickor, minst ett år efter menarche) i åldern 10 - 17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en basal LDL-C-nivå på mellan 160 och 400 mg/dl och minst en förälder med en LDL-C-nivå över 189 mg/dl. 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 24veckors 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 124,9 mg/dl (intervall: 64,0–289,0 mg/dl) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 207,8 mg/dl (intervall: 128,0–334,0 mg/dl) 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 heterozygot familjär hyperkolesterolemi 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 hydrolyseras *in vivo* till motsvarande betahydroxysyra, vilken är en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern. Hastigheten av hydrolysis i humanplasma är mycket långsam.

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

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl, och en betydande del av det absorberade läkemedlet avlägsnas ur blodet via första-passageextraktion i levern redan före upptag i den systemiska cirkulationen. Extraktionen är

beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga målgorganet för effekt. Tillgängligheten av beta-hydroxysyra i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås ca 1 - 2 timmar efter simvastatinadministrering. Ett samtidigt födointag påverkar inte absorptionen.

Farmakokinetiken vid enstaka samt upprepade doser av simvastatin har visat att det inte sker någon ackumulering vid upprepad dosering.

Distribution

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

Eliminering

Simvastatin är ett CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndras 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndrats i galla och icke-absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndras enbart 0,3 % av en intravenös dos i urinen som hämmare.

Simvastatin transporteras aktivt till hepatocyterna via transportproteinet OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

SLCO1B1-polymorfism

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råttor och kanin uppvisade simvastatin inga fostermissbildningar och det hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
pregelatiniserad majsstärkelse
butylhydroxianisol (E320)
magnesiumstearat
askorbinsyra
citronsyramonohydrat

Filmdragering:

hypromellos
laktosmonohydrat
titandioxid (E171)
makrogol (PEG 3350)
glyceroltriacetat
röd järnoxid (E172)

Filmdrageringen på tablettorna med styrkorna 10 och 20 mg innehåller dessutom:
gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Tablettburkarna av HDPE har en hållbarhet efter det första öppnandet på 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 och 100 tabletter i blisterkort med 10, 14 eller 20 tabletter i varje (vita, ogenomskinliga blisterkort av PVC/PE/PVDC/Al).

49, 50, 56 eller 100 tabletter i blisterkort med 5, 7, 10 eller 14 i varje (perforerade endosblisters för sjukhusbruk – vita, ogenomskinliga blisterkort av PVC/PE/PVDC/Al).

250 tabletter i tablettburk av HDPE (tablettburken av HDPE är försedd med ett barnsäkert, sigillförsatt skruvlock med torkmedel).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 17254
20 mg: 17255
40 mg: 17256

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.8.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 14.4.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.4.2020