

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simvastatin Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Simvastatin Mylan 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Simvastatin Mylan 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Simvastatin Mylan 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*10 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.

*20 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.

*40 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.

*80 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

*10 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 29 mg laktoosimonohydraattia.

*20 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58 mg laktoosimonohydraattia.

*40 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia.

*80 mg tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 231 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

*10 mg tabletit*

Simvastatin Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia tai tiilenpunaisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia tabletteja, joiden reunat on viistetty ja joiden toinen puoli on sileä ja toiselle puolelle on kaiverrettu ”S2”.

Mitat: läpimitta noin 5,1 mm.

*20 mg tabletit*

Simvastatin Mylan 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tumman kellanruskeita, soikeita ja kaksoiskupera tabletteja, joiden reunat on viistetty ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ura ja toiselle puolelle ”SV3”. Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Mitat: noin 7,6 mm x 4,6 mm.

*40 mg tabletit*

Simvastatin Mylan 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita ja kaksoiskupera tabletteja, joiden reunat on viistetty ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV4” ja toiselle puolelle ”M”.

Mitat: noin 9,8 mm x 5,3 mm.

*80 mg tabletit*

Simvastatin Mylan 80 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia tai tiilenpunaisia, kapselin muotoisia ja kaksoiskupera tabletteja, joiden reunat on viistetty ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ura ja toiselle puolelle ”SV5”. Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Mitat: noin 13,1 mm x 7,2 mm.

## **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 verisuonitautien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitauteihin 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

Simvastatin Mylan -valmisteen annos on 5–80 mg/vrk 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 joilla 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 Simvastatin Mylan -hoidon ajan. Tavallinen aloitusannos on 10–20 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin. Jos potilaan LDL-kolesterolin tuntuva (yli 45 %) alentaminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa yhdellä 20–40 mg:n vuorokausiannoksella iltaisin. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä annettuja ohjeita.

### *Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia*

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella suositeltu simvastatiiniannos on 40 mg/vrk iltaisin. Simvastatin Mylan -valmistetta tulee käyttää näillä potilailla muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos tällaisia hoitoja ei ole saatavilla.

Lomitapidia samanaikaisesti Simvastatin Mylan -valmisteen kanssa saavien potilaiden Simvastatin Mylan -annos ei saa olla yli 40 mg/vrk (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

### *Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy*

Tavallinen Simvastatin Mylan -annos on 20–40 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin potilaille, joilla on suuri sepelvaltimotaudin vaara (hyperlipidemiaan liittyen tai ei). Lääkehoito voidaan aloittaa samaan aikaan ruokavalioidon ja liikunnan kanssa. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä annettuja ohjeita.

### *Muu samanaikainen hoito*

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

Fibraatteja (paitsi gemfibrotsiilia [ks. kohta 4.3] tai fenofibraattia) samanaikaisesti Simvastatin Mylan -valmisteen kanssa saavien potilaiden Simvastatin Mylan -annos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia tai diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreiviiria sisältäviä valmisteita saavien potilaiden Simvastatin Mylan -annos ei saisi olla yli 20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen hoidettaessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Yli 10 mg:n vuorokausiannosten 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.

### *lääkkäät potilaat*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

## *Pediatriset potilaat*

Heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville 10–17-vuotiaille lapsille ja nuorille (pojilla puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan ja tytöillä kuukautisten alkamisesta vähintään vuosi) tavanomainen suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa iltaisin. Ennen Simvastatin Mylan -hoidon aloittamista lasten ja nuorten on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio, jota on jatkettava Simvastatin Mylan -hoidon ajan.

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

Kokemusta esipuberteetti-ikäisten lasten hoidosta on vain vähän.

## Antotapa

Suun kautta. Simvastatin Mylan on otettava yhtenä annoksena iltaisin.

### *20 mg ja 80 mg tabletit*

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai selvittämätön pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu.
- 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-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Lomitapidin samanaikainen käyttö HoFH-tautia sairastavilla potilailla, joiden simvastatiiniannos ylittää 40 mg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

## Myopatia/rabdomyolyyssi

Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arkuutena tai -heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiiniinikinaasin (CK) arvo voi kohota yli kymmenkertaiseksi viitearvojen ylärajaan (ULN) nähden.

Myopatia voi ilmetä rabdomyolyysinä, johon voi liittyä myoglobiinurian 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 simvastatiinin metaboliaa ja/tai kuljettajaproteiinien toimintaa häiritsevien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian tai rabdomyolyysin vaara riippuu annoksesta. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinia saaneen potilaan tiedot ja näistä 24 747 potilasta (noin 60 %) oli mukana tutkimuksissa, joiden seuranta-ajan mediaani oli vähintään neljä vuotta, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg/vrk, 0,08 %, kun annos oli 40 mg/vrk, ja 0,61 %, kun annos oli 80 mg/vrk. 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).

Verrattuna muihin statiinipohjaisiin hoitoihin, joilla on samanlainen LDL-kolesterolia alentava teho, myopatian vaara on suurempi potilailla, jotka saavat simvastatiinia 80 mg:n annoksella. Simvastatiinin 80 mg:n annosta tulisi sen vuoksi käyttää vain potilailla, 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 käytävillä potilailla, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää simvastatiiniannosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, johon liittyy vähemmän mahdollisia lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. jäljempänä kohta Toimenpiteet lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten aiheuttaman myopatiariskin vähentämiseksi sekä kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa simvastatiinia annettiin 40 mg/vrk sydän- ja verisuonitautien riskiryhmään kuuluville potilailla (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta), myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,05 % ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 7 367) ja 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 5 468). Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä simvastatiinia aasialaista syntyperää oleville potilailla sekä käytettävä pienintä mahdollista annosta.

#### Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä systeemistä altistusta simvastatiinihapolle sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolyysin 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), systeeminen altistus simvastatiinihapolle ja myopatian vaara ovat tavallista suurempia. Suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvän myopatian riski on yleisesti ottaen noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, myopatian riski vuoden kuluessa on 15 %, kun taas heterotsygooteilla alleelin C kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT), on 0,3 % (katso kohta 5.2). Genotyypitystä C-alleelin olemassaolon

selvittämiseksi olisi mahdollisuuksien mukaan harkittava osana hyöty-riskiarviointia, ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttyttäisiin antamasta suuria annoksia potilaille, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Vaikka tätä geenimuotoa ei löytyisikään genotyyppityksessä, myopatian riski ei kuitenkaan ole poissuljettu.

### Kreatiinikinaasin määrittäminen

Kreatiinikinaasia (CK) ei pidä määrittää rankan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos on tiedossa jokin muu syy, joka voi nostaa CK-arvoja, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämisen tulosta. Jos CK-arvot ovat ennen lääkityksen aloittamista selvästi koholla ( $> 5$  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 lääkäriin selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaalla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa, jotta saadaan tietoon lääkitystä edeltävä lähtötaso:

- iäkkäät potilaat (ikä yli 65 vuotta)
- naissukupuoli
- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- potilaan omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- potilaan omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamia lihashaittoja
- 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 ennen lääkityksen aloittamista selvästi koholla ( $> 5$  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 mittauksesta 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 myopatiaa epäillään jostain muusta syystä.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen on hyvin harvoissa tapauksissa ilmoitettu ilmenneen immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihashaikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden kohoaminen, ja nämä oireet ovat jatkuneet statiinihoidon lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Toimenpiteet lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten aiheuttaman myopatiariskin vähentämiseksi (ks. myös kohta 4.5)

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasin estäjät [esim. nefinaviiri], bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet) tai gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Näin ollen simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nefinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden, 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 käytettäessä simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien CYP3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Greippimehun ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Myopatian ja rbdomyolyysin suurentuneen riskin 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 voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkemuotojen kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiineja (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli hänellä ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasarkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

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

Simvastatiinin käyttöä yli 20 mg:n vuorokausiannoksina amiodaronin, amlodipiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa pitäisi välttää. HoFH-tautia sairastavilla potilailla simvastatiinin käyttöä yli 40 mg:n vuorokausiannoksina samanaikaisesti lomitapidin kanssa 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 suurempi myopatian vaara. Jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa 2–5-kertaiseksi) kanssa, simvastatiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisten CYP3A4: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 myopatariskii. Tästä syystä simvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava riippuen potilaalle määrätystä annoksesta. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. Niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä lääkevalmisteita, simvastatiinin annos ei kuitenkaan saa olla yli 20 mg/vrk (ks. kohta 4.5).

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

Kliinisessä tutkimuksessa (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta) sydän- ja verisuonitautien riskiryhmään kuuluvilla potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvot olivat hyvin hallinnassa simvastatiiniannoksella 40 mg/vrk joko yksin tai etsetimibin 10 mg/vrk kanssa käytettynä, ei saavutettu sydän- ja verisuonitapahtumiin kohdistuvaa lisähyötyä, kun lääkitykseen lisättiin niasiini (nikotiinihappo) lipidejä muuntavilla annoksilla (vähintään 1 g/vrk). Tämän vuoksi harkittaessa yhdistelmähoitoa simvastatiinilla ja lipidejä muuntavilla annoksilla (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältäviä valmisteita hoidon hyötyjä ja haittoja on punnittava huolellisesti ja potilasta on seurattava lihaskivun, - 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 2 000 mg/40 mg säädellysti vapauttavaa nikotiinihappoa/laropiranttia. Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, simvastatiinin ja niasiinin (nikotiinihapon) lipidejä muuntavien annosten (vähintään 1 g/vrk) samanaikaista käyttöä ei suositella aasialaista syntyperää oleville potilaille, koska myopatian ilmaantuvuus on korkeampi kiinalaista syntyperää olevilla kuin ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla.

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

### Daptomysiini



Myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia on raportoitu tapauksissa, joissa HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (kuten simvastatiinia) on käytetty samanaikaisesti daptomysiinin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä yhdessä daptomysiinin kanssa, sillä molemmat voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia. Simvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä on syytä harkita daptomysiiniä käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisesta käytöstä saatava hyöty ole riskiä suurempi. Lisätietoja tästä daptomysiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta HMG-CoA-reduktaasin estäjien (kuten simvastatiinin) kanssa sekä tarkempia ohjeita potilaan seurannasta on daptomysiinin määräämistä koskevissa ohjeissa (katso kohta 4.5).

### Maksavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin simvastatiinihoitoa saaneille aikuispotilailla on ilmennyt pitkäaikaista seerumin transaminaasitasojen nousua ( $> 3 \times$  viitearvojen yläraja). Kun simvastatiinihoito keskeytettiin tai lopetettiin, transaminaasiarvot palautuivat yleensä hitaasti hoitoa edeltäneelle tasolle.

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana aina, kun sitä pidetään kliinisesti aiheellisena. Potilaille, joiden annos on nostettu 80 mg:aan, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 80 mg:aan, sekä määrääjain (esim. puolivuositain) ensimmäisen hoitovuoden ajan. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää potilaisiin, joiden seerumin transaminaasitasot nousevat. Näillä potilailla mittaukset on toistettava viipymättä, ja jatkossa arvoja on kontrolloitava aiempaa useammin.

Jos transaminaasiarvot jatkavat nousuaan, ja erityisesti, jos ne nousevat korkeammiksi kuin  $3 \times$  viitearvojen yläraja ja nousu on pysyvä, simvastatiinihoito pitäisi lopettaa. On huomioitava, että alaniiniaminotransferaasi (ALAT) voi olla peräisin lihaksesta, joten ALAT- ja CK-arvojen kohoaminen voi olla merkki myopatiasta (ks. edellä kohta Myopatia/rabdomyolyysi).

Markkinoilletulon jälkeen statiineja, mukaan lukien simvastatiinia, käyttäneillä potilailla on raportoitu harvoissa tapauksissa kuolemaan johtaneita ja kuolemaan johtamattomia maksan vajaatoimintatapauksia. Mikäli simvastatiinihoidon aikana ilmenee vakava kliinisesti oireileva maksavaurio ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta, hoito on lopetettava välittömästi. Mikäli muuta syytä ei löydy, simvastatiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Simvastatiinia on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

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

### Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit saattavat luokkavaikutuksenaan nostaa verensokeria ja mahdollisesti aiheuttaa joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille tavanomaista diabeteshoitoa vaativan hyperglykemian. Statiinien aikaansaama verisuonisairauksien riskin väheneminen on kuitenkin diabeteksen puhkeamisen riskiä pienempi, eikä statiinihoitoa ole tämän vuoksi syytä lopettaa. Riskialttiita potilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , kohonnut veren triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosittelujen mukaan.

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä on erityisesti pitkäaikaishoidossa raportoitu yksittäisinä tapauksina 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 turvallisuutta ja tehoa on tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana murrosikäisiä poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi. Simvastatiinilla hoidettujen potilaiden haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin plasebolla hoidettujen. Yli 40 mg:n annoksia ei ole tutkittu tässä populaatiossa. Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei havaittu murrosikäisten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsyymiseen kohdistuvia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1). Murrosikäisille tytöille on annettava neuvontaa asianmukaisten ehkäisymenetelmien käytöstä simvastatiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Yli 48 viikkoa kestäväen hoitojakson tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla, eikä pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen tai sukupuoliseen kypsyymiseen ole tietoa. Simvastatiinin käyttöä ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla potilailla, esipuberteetti-ikäisillä lapsilla eikä tytöillä, joilla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **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 tai rohdosvalmisteet saattavat nostaa simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja lisätä myopatian/rabdomyolyysin riskiä.

Tutustu kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden määräämistä koskeviin tietoihin mahdollisten simvastatiiniin liittyvien yhteisvaikutusten ja/tai entsyymien ja kuljettajaproteiinien toimintaa muuttavien vaikutusten sekä annoksen ja hoito-ohjelman muutosten varalta.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara kasvaa, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on gemfibrotsiilin kanssa farmakokineettinen yhteisvaikutus, joka

nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta (ks. jäljempänä Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ja kohdat 4.3 ja 4.4). Käytettäessä simvastatiinia ja fenofibraattia samanaikaisesti ei ole todettu, että myopatariski olisi suurempi kuin kummankin lääkkeen yksinään aiheuttamien riskien summa. Muista fibraateista ei ole riittävästi lääketurvallisuutta koskevia ja farmakokineettisiä tietoja. Myopatiaa/rabdomyolyyasia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

#### **Myopatian/rabdomyolyyysin riskiä lisäävät yhteisvaikutukset**

<b>Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet</b>	<b>Lääkkeen määräämissuositukset</b>
<i>Voimakkaat CYP3A4:n estäjät:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	<b>Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa</b>
Muut fibraatit (paitsi fenofibraatti)	Simvastatiinin vuorokausiannos saa olla enintään 10 mg
Fusidiinihappo	Ei suositella simvastatiinihoidon kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) (vähintään 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	Simvastatiinin vuorokausiannos saa olla enintään 20 mg
Lomitapidi	HoFH-tautia sairastavilla potilailla simvastatiinin vuorokausiannos saa olla enintään 40 mg

Daptomysiini	Simvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä on syytä harkita daptomysiiniä käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisesta käytöstä saatava hyöty ole riskiä suurempi (ks. kohta 4.4).
Greippimehu	Greippimehun juomista on vältettävä simvastatiinihoidon aikana

### *Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin*

#### *CYP3A4:n estäjiin liittyvät yhteisvaikutukset*

Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti. Voimakkaat sytokromi P450 3A4:n estäjät lisäävät myopatian ja rbdomyolyysin vaaraa nostamalla HMG-CoA-reduktaasin estäjän pitoisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet. Itrakonatsolin samanaikainen käyttö nosti altistumisen simvastatiinihapolle (aktiivinen beetahydroksihappo-metaboliitti) yli kymmenkertaiseksi. Telitromysiini nosti altistumisen simvastatiinihapolle 11-kertaiseksi.

Samanaikainen käyttö itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden sekä gemfibrotsiilin, siklosporiinin ja danatsolin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai suuremmaksi) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien CYP3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin, kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

- *Tikagrelori*

Tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa nosti simvastatiinin maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) 81 % ja AUC-arvoa 56 % ja simvastatiinihapon maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) 64 % ja AUC-arvoa 52 %. Yksittäisissä tapauksissa nousu vastasi arvon kaksin- tai kolminkertaistumista. Jos simvastatiiniannos on yli 40 mg/vrk, tikagrelorin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja tämä riski on huomioitava hoidon mahdollista hyötyä punnittaessa. Simvastatiini ei vaikuta tikagrelorin pitoisuuteen plasmassa. Tikagrelorin käyttöä samanaikaisesti yli 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa ei suositella.

- *Flukonatsoli*

Rbdomyolyysia on raportoitu harvoissa tapauksissa simvastatiinin ja flukonatsolin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

- *Siklosporiini*

Myopatian/rbdomyolyysin vaara kasvaa, jos simvastatiinin kanssa käytetään samanaikaisesti siklosporiinia. Siksi käyttö siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista (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:n estymisestä.

- *Danatsoli*

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara kasvaa, jos simvastatiinin kanssa käytetään samanaikaisesti danatsolia. Siksi käyttö danatsolin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

- *Gemfibrotsiili*

Gemfibrotsiili nostaa simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti estämällä glukuronidaatioreittiä ja/tai OATP1B1:n toimintaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Samanaikainen käyttö gemfibrotsiilin kanssa on vasta-aiheista.

- *Fusidiinihappo*

Myopatian, mukaan lukien rbdomyolyysin, vaara voi kasvaa systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen vai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa.

Jos hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätöntä, simvastatiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

- *Amiodaroni*

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara kasvaa, jos amiodaronia käytetään samaan aikaan simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.4). Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa raportoitiin 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 rbdomyolyysin vaara kasvaa, jos potilas saa samanaikaisesti verapamiilin kanssa simvastatiinia 40 mg tai 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin käyttö nosti 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 rbdomyolyysin vaara kasvaa, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin käyttö nosti altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain CYP3A4:n estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

- *Amlodipiini*

Myopatian vaara on suurempi potilailla, jotka saavat samanaikaisesti amlodipiinia ja simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin käyttö nosti altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

- *Lomitapidi*

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara saattaa kasvaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti lomitapidia ja simvastatiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Siksi lomitapidia samanaikaisesti käyttävien HoFH-tautia sairastavien potilaiden simvastatiiniannos ei saa ylittää 40 mg/vrk.

#### *Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät*

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan CYP3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla suurempi myopatian vaara (ks. kohta 4.4).

- *OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjät*

Simvastatiinihappo on OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti. OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjinä toimivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi johtaa simvastatiinihapon suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja lisätä myopatiariskiä (ks. kohdat 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).

- *Glekapreviirin/pibrentasviirin aiheuttamat yhteisvaikutukset*

Glekapreviiri/pibrentasviiri ovat voimakkaita OATP1B1:n, OATP1B3:n ja MDR1:n estäjiä ja heikkoja BCRP:n estäjiä. Simvastatiinin tai simvastatiinihapon ja edellä mainittujen viruslääkkeiden samanaikaisen käytön on osoitettu aiheuttavan statiinipitoisuuden nousua plasmassa, mikä vuorostaan voi nostaa annoksesta riippuvien haittavaikutusten, kuten myopatian, riskiä.

- *Niasiini (nikotiinihappo)*

Myopatiaa/rbdomyolyysia on raportoitu harvoissa tapauksissa, 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 nosti altistumisen simvastatiinihapolle 7-kertaiseksi. 240 ml:n greippimehumäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla nosti altistumisen 1,9-kertaiseksi. Greippimehun nauttimista simvastatiinihoidon aikana pitäisi tämän vuoksi välttää.

- *Kolkisiini*

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

- *Daptomysiini*

HMG-CoA-reduktaasin estäjien (kuten simvastatiinin) ja daptomysiinin samanaikainen käyttö lisää myopatian ja/tai rbdomyolyysin vaaraa (ks. kohta 4.4).

- *Rifampisiini*

Koska rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusori, simvastatiini voi pitkäaikaista rifampisiinilääkitystä (esim. tuberkuloosin hoitoon) saavilla potilailla menettää tehonsa. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä

tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa simvastatiinihapon plasmapitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC-arvo) pieneni 93 % rifampisiin samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### *Simvastatiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan*

Simvastatiinilla ei ole sytokromia P450 3A4 estävää vaikutusta. Tämän vuoksi simvastatiinin ei oleteta vaikuttavan sytokromi P450 3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa.

- *Suun kautta otettavat antikoagulantit*

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia ja toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20–40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariiniantikoagulanttien tehoa: INR-arvona raportoitu protrombiiniaika 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 hyperkolesterolemiapotilaita. Korkeita INR-arvoja on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariiniantikoagulantteja käyttäviltä potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta voidaan varmistaa, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun protrombiiniajan on todettu olevan stabiili, sitä voidaan seurata kumariiniantikoagulantteja käyttäville potilaille tavallisesti suositelluin väliajoin.

Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava.

Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät käytä antikoagulantteja.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Simvastatiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsittäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana simvastatiinille tai muulle 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 todennäköisesti juurikaan vaikuta primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin sairastumisriskiin. Näin ollen simvastatiinia ei saa antaa naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai epäilevät olevansa raskaana. Simvastatiinihoito tulee keskeyttää raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö simvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska simvastatiinilla saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, simvastatiinia saavat naiset eivät saa 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**

Simvastatiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä pitäisi kuitenkin ottaa huomioon, että valmisteen kliinisessä käytössä on raportoitu harvoissa tapauksissa huimausta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön, on seuraavassa luokiteltu niiden esiintyvyyden mukaan perustuen arvioon niiden ilmaantuvuudesta laajoissa, pitkäkestoisissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien HPS (Heart Protection Study) -tutkimus (20 536 potilasta) ja 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) -tutkimus (4 444 potilasta) (ks. kohta 5.1). HPS-tutkimuksessa kirjattiin ainoastaan vakavat haittavaikutukset sekä lihassärky ja seerumin transaminaasi- ja kreatiini-kinaasitason nousu. 4S-tutkimuksessa kirjattiin kaikki alla mainitut haittavaikutukset. Jos joitakin haittavaikutuksia esiintyi näissä tutkimuksissa simvastatiinin yhteydessä vähemmän tai yhtä paljon kuin plasebon yhteydessä, ja jos kliinisessä käytössä on raportoitu samoja haittavaikutuksia mahdollisesti simvastatiinihoitoon liittyvinä, kyseiset 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 saaneilla potilailla ja plaseboa saaneilla potilailla, jotka osallistuivat tutkimukseen keskimäärin viiden vuoden ajan. Haittavaikutuksista johtuneita keskeytyksiä oli suunnilleen yhtä paljon (4,8 % simvastatiinia annoksena 40 mg saaneista potilaista ja 5,1 % plaseboa saaneista potilaista). Myopatiaa esiintyi < 0,1 %:lla simvastatiinia annoksena 40 mg saaneista potilaista.

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

Haittavaikutusten esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinainen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaksi
Psykykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Unettomuus
	Tuntematon	Masennus



Hermosto	Harvinainen	Pääsärky, parestesia, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
	Hyvin harvinainen	Muistin heikkeneminen*****
	Tuntematon	Myasthenia gravis
Silmät	Harvinainen	Hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen
	Tuntematon	Silmämyastenia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksatulehdus/keltaisuus
	Hyvin harvinainen	Fataali ja ei-fataali maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Ihottuma, kutina, alopesia
	Hyvin harvinainen	Likenoidit lääkeainehottumat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Myopatia* (mukaan lukien myosiitti), rhabdomyolyysi, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit
	Hyvin harvinainen	Lihastrepeämä
	Tuntematon	Tendinopatia, johon voi liittyä jänteen repeämä, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)**
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Gynekomastia
	Tuntematon	Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***	Harvinainen	Voimattomuus
Tutkimukset****	Harvinainen	Seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyli-transpeptidaasi) (ks. kohta 4.4, Maksavaikutukset), alkalisen fosfaatin ja seerumin kreatiiniinikinaasitason kohoaminen (ks. kohta 4.4)

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

\*\* Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen on hyvin harvoissa tapauksissa ilmoitettu ilmenneen immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM), joka on autoimmuunimyopatia.

IMNM:lle tunnusomaista ovat: pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiiniinikinaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia ilman merkittävää tulehdusta sekä paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla (ks. kohta 4.4).

\*\*\* Harvoissa tapauksissa 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 yleinen huonovointisuus.

\*\*\*\* HbA1c- ja paastoverengluukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä.

\*\*\*\*\* Kognitiivisten toimintojen heikentymistä (esimerkiksi muistin menetys, muistamattomuus, amnesia, muistin heikentyminen, sekavuus) on raportoitu harvoissa tapauksissa statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä näiden lääkkeiden tultua kliiniseen käyttöön. Tapauksia ei yleensä katsottu vakaviksi, ja oireet hävisivät statiinin käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden alkamisajankohta (1 päivästä useisiin vuosiin) sekä oireiden häviämisaikankohta (mediaani 3 viikkoa) vaihtelivat.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- diabetes mellitus: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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, johon osallistui 175 iältään 10–17-vuotiasta potilasta. Simvastatiinihoitoa saaneessa ryhmässä turvallisuus- ja siedettävyysoikeusprofiili osoittautui yleisesti ottaen samanlaiseksi kuin plaseboa saaneessa ryhmässä. Pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen ja sukupuoliseen kypsymiseen ei ole tietoja. Yli vuoden kestävästä hoidosta ei tällä hetkellä ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10A A01

### Vaikutusmekanismi

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

Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista, ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia sekä vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta että lisäämällä LDL-reseptoreita, 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

#### *Sepevaltimotaudin riski on suurentunut tai sepevaltimotauti on todettu*

HPS-tutkimuksessa (Heart Protection Study) arvioitiin simvastatiinihoidon vaikutuksia. Tutkimukseen osallistui 20 536 potilasta (ikä 40–80 vuotta), joista osalla oli hyperlipidemia ja joilla oli sepevaltimotauti, muu okklusiivinen valtimosairaus tai diabetes. Tutkimuksessa 10 269 potilasta sai simvastatiinia 40 mg/vrk ja 10 267 potilasta plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan. Lähtötilanteessa 6 793 potilaan (33 %) LDL-kolesterolitaso oli alle 116 mg/dl, 5 063 potilaan (25 %) taso oli 116–135 mg/dl ja 8 680 potilaan (42 %) taso oli yli 135 mg/dl.

Simvastatiinihoito annoksella 40 mg/vrk pienensi kaikista syistä johtuvaa kuolleisuutta merkitsevästi plaseboon verrattuna (1 328 [12,9 %] simvastatiinia saaneista potilaista ja 1 507 [14,7 %] plaseboa saaneista potilaista,  $p = 0,0003$ ) vähentämällä sepevaltimotautikuolemia 18 % (587 [5,7 %] simvastatiinia saaneista potilaista vs. 707 [6,9 %] plaseboa saaneista potilaista,  $p = 0,0005$ ; absoluuttinen riskin pieneminen 1,2 %). Muiden kuin verisuoniperäisten kuolemien väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Simvastatiini pienensi myös merkittävien sepevaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepevaltimotautikuolemat) riskiä 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatiini vähensi sepevaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteiden (kuten sepevaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen sepevaltimon angioplastia) tarvetta 30 % ( $p < 0,0001$ ) sekä perifeeristen ja muiden ei-koronaarisuonten revaskularisaatiotoimenpiteiden tarvetta 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatiini vähensi aivohalvauksen riskiä 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 säärirahaavojen, riskiä 21 % ( $p = 0,0293$ ). Tapahtumien suhteellinen väheneminen oli samanlaista kaikissa tutkituissa potilaiden alaryhmissä, mukaan luettuina potilaat, joilla ei ollut sepevaltimotautia 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.

4S-tutkimuksessa (Scandinavian Simvastatin Survival Study) tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, ja siinä simvastatiinia annettiin 4 444 iskeemistä sydänsairautta sairastaville potilaalle, 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, tavanomainen hoito ja joko simvastatiini annoksena 20–40 mg/vrk (n = 2 221) tai plasebo (n = 2 223). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta (mediaani). Simvastatiini vähensi kuolemanriskiä 30 % (absoluuttinen riskin vähenemä 3,3 %) ja iskeemisen sydänsairauden aiheuttaman kuoleman riskiä 42 % (absoluuttinen riskin vähenemä 3,5 %). Simvastatiini vähensi myös merkittävien sepelvaltimotautitapahtumien (iskeemisen sydänsairauden aiheuttamat kuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit) riskiä 34 %. Lisäksi simvastatiini vähensi merkittävästi, 28 %, fataalien ja ei-fataalien aivoverenkiertohäiriöiden (aivohalvaus, TIA) riskiä. Muista kuin kardiovaskulaarisista syistä johtuvassa kuolleisuudessa ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

SEARCH-tutkimuksessa (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), johon osallistui 12 064 aiemmin sydäninfarktin saanutta potilasta (keskimääräinen seuranta-aika 6,7 vuotta), arvioitiin 80 mg:n ja 20 mg:n simvastatiiniannosten vaikutusta merkittäviin verisuonitautitapahtumiin (iskeemisen sydänsairauden aiheuttama kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpide, kuolemaan johtamaton tai kuolemaan johtava aivohalvaus tai perifeeristen suonten revaskularisaatiotoimenpide). Merkittävien verisuonitautitapahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu näiden kahden ryhmän välillä merkitseviä eroja: simvastatiini 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli (CI): 0,88–1,01. Tutkimuksen aikana ryhmien välinen absoluuttinen ero LDL-kolesterolissa oli 0,35 ±0,01 mmol/l. Hoitoryhmien turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset, mutta myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 % simvastatiiniannoksella 80 mg, kun taas 20 mg:n annoksella se oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %.

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitu hyperlipidemia*

Hyperkolesterolemiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa, 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

Kaksoissokkoutettuun plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 175 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavaa 10–17-vuotiasta potilasta (iän keskiarvo 14,1 vuotta), joista 99 oli poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja 76 tyttöjä, joiden kuukautiset olivat alkaneet vähintään vuosi sitten. Potilaat satunnaistettiin saamaan simvastatiinia tai plaseboa 24 viikon ajan (perustutkimus). Tutkimuksen sisäänottokriteereinä olivat lähtötason LDL-kolesterolipitoisuus 160–400 mg/dl ja vähintään toisen vanhemman LDL-kolesterolipitoisuus yli 189 mg/dl. Simvastatiiniannos (kerran vuorokaudessa iltaisin) oli 10 mg ensimmäisten 8 viikon ajan, 20 mg seuraavien 8 viikon ajan ja sen jälkeen 40 mg. Tutkimusta jatkettiin vielä 24 viikon ajan 144 potilaalla, jotka saivat joko 40 mg simvastatiinia tai plaseboa.

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

24 viikon simvastatiinihoidon jälkeen (annos 10 mg/vrk ensimmäiset 8 viikkoa, 20 mg/vrk seuraavat 8 viikkoa ja sen jälkeen 40 mg/vrk) simvastatiini alensi keskimääräistä LDL-kolesterolipitoisuutta 36,8 % (plasebo: pitoisuus nousi 1,1 % lähtötasosta), apolipoproteiini B:n pitoisuutta 32,4 % (plasebo: 0,5 %) ja triglyseridipitoisuuden mediaania 7,9 % (plasebo: 3,2 %) sekä nosti keskimääräistä HDL-kolesterolipitoisuutta 8,3 % (plasebo: 3,6 %). Simvastatiinihoidon pitkäaikaisia suotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuonitapahtumiin heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla ei tunneta.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

Farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu aikuisilla. Farmakokineettistä tutkimustietoa 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 määräksi todettiin alle 5 % annoksesta. Aktiivisten estäjien huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Yksittäisten ja toistuvien simvastatiiniannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Simvastatiini on CYP3A4:n substraatti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetaboliitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia. Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulosteiden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä 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 virtsaan aktiivisina metaboliitteina keskimäärin vain 0,3 %.

Kuljettajaproteiini OATP1B1 kuljettaa simvastatiinihapon aktiivisesti hepatosyytteihin.

Simvastatiini on effluksikuljettajaproteiini BCRP:n substraatti.

### Erityiset potilasryhmät

#### *SLCO1B1-polymorfia*

SLCO1B1-geenin c.521T>C-alleelin kantajilla OATP1B1:n aktiivisuus on tavallista heikompaa. Verrattuna yleisintä genotyyppiä (TT) kantaviin potilaisiin, tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (CC) kantajilla. C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, altistuminen simvastatiinihapolle voi kasvaa. Tämä saattaa lisätä rabdomyolyyysin vaaraa (katso kohta 4.4)

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletitydin

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
esigelatinoitu tärkkelys  
askorbiinihappo  
sitruunahappomonohydraatti  
butyylihydroksianisoli  
natriumlauryylisulfaatti  
hypromelloosi  
talkki  
magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste

hypromelloosi  
hydroksipropyyliselluloosa  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli  
talkki  
punainen rautaoksidi (E172)  
*20 mg ja 40 mg tabletit*  
keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus, sisältää 28, 30, 60, 84 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia tai kalenteripakkaus, joka sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-pullo, jossa on polypropeenierrekorkki, sisältää 28, 30, 100 tai 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 37834  
20 mg: 37835  
40 mg: 37836  
80 mg: 37837

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07 huhtikuu 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.3.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Simvastatin Mylan 10 mg filmdragerade tabletter  
Simvastatin Mylan 20 mg filmdragerade tabletter  
Simvastatin Mylan 40 mg filmdragerade tabletter  
Simvastatin Mylan 80 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*[För tabletter på 10 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.

*[För tabletter på 20 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.

*[För tabletter på 40 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.

*[För tabletter på 80 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.

#### Hjälpämne med känd effekt

*[För tabletter på 10 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 29 mg laktosmonohydrat.

*[För tabletter på 20 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 58 mg laktosmonohydrat.

*[För tabletter på 40 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat.

*[För tabletter på 80 mg]*

Varje filmdragerad tablett innehåller 231 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

*[För tabletter på 10 mg]*

Simvastatin Mylan 10 mg filmdragerade tabletter är rosa till roströda, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter som är präglade med S2 på den ena sidan och inget på den andra sidan.

Mått: cirka 5,1 mm.

*[För tabletter på 20 mg]*



Simvastatin Mylan 20 mg filmdragerade tabletter är bruna, ovala, bikonvexa tabletter med avfasade kanter som är präglade med SV3 på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Mått: cirka 7,6 mm × 4,6 mm.

*[För tabletter på 40 mg]*

Simvastatin Mylan 40 mg filmdragerade tabletter är rosa, ovala, bikonvexa tabletter med avfasade kanter som är präglade med SV4 på den ena sidan och M på den andra sidan.

Mått: cirka 9,8 mm × 5,3 mm.

*[För tabletter på 80 mg]*

Simvastatin Mylan 80 mg filmdragerade tabletter är rosa till roströda, kapselformade, bikonvexa tabletter med avfasade kanter som är präglade med SV5 på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Mått: cirka 13,1 mm × 7,2 mm.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Hyperkolesterolemi

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

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

#### Kardiovaskulär prevention

Minskning av kardiovaskulär dödlighet och sjuklighet 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 behandling (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

Doseringsområdet för Simvastatin Mylan är 5–80 mg/dag givet peroralt som en engångsdos på kvällen. Dosjusteringar, om så behövs, ska göras med intervall på minst fyra veckor till högst 80 mg/dag givet som en engångsdos på kvällen. Dosen på 80 mg rekommenderas endast till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått behandlingsmålen vid lägre doser och för vilka fördelarna förväntas uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Hyperkolesterolemi*

Patienten ska börja med en kolesterolsänkande kost och fortsätta med den under behandlingen med Simvastatin Mylan. Den vanliga startdosen är 10–20 mg/dag givet som en engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en stor minskning av LDL-kolesterol (mer än 45 %) kan sättas in på 20–40 mg/dag givet som en engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

#### *Homozygot familjär hyperkolesterolemi*

Baserat på resultaten av en kontrollerad klinisk studie är den rekommenderade startdosen av simvastatin 40 mg/dag på kvällen. Simvastatin Mylan ska ges som ett tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Hos patienter som tar lomitapid samtidigt som Simvastatin Mylan får inte dosen av Simvastatin Mylan överstiga 40 mg/dag (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

#### *Kardiovaskulär prevention*

Den vanliga dosen av Simvastatin Mylan är 20 till 40 mg/dag givet som en engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kranskärslsjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan inledas samtidigt som diet och motion. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

#### *Samtidig behandling*

Simvastatin Mylan är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrabindare. Dosering ska ske antingen > 2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Hos patienter som tar Simvastatin Mylan samtidigt som fibrater andra än gemfibrozil (se avsnitt 4.3) och fenofibrat ska inte dosen av Simvastatin Mylan överskrida 10 mg/dag. Hos patienter som tar amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir samtidigt som Simvastatin Mylan ska inte dosen av Simvastatin Mylan överskrida 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering ska vara nödvändig för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) ska en dosering över 10 mg/dag övervägas noggrant och, om den bedöms vara nödvändig, genomföras med försiktighet.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs.

#### *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 vanliga startdosen 10 mg en gång per dag på kvällen. Barn och ungdomar ska börja med en standardmässig kolesterolsänkande kost innan behandlingen med Simvastatin Mylan inleds, och den kosten ska fortgå under behandlingen med Simvastatin Mylan.

Det rekommenderade doseringsområdet är 10–40 mg/dag, den högsta rekommenderade dosen är 40 mg/dag. Dosen ska anpassas individuellt enligt det behandlingsmål som rekommenderas i behandlingsrekommendationerna för barn (se avsnitt 4.4 och 5.1). Justeringar ska göras med intervall om fyra veckor eller längre.

Erfarenheten av simvastatin hos prepubertala barn är begränsad.

#### Administreringssätt

För peroral användning. Simvastatin Mylan ska administreras som en engångsdos på kvällen.

*[För tabletter på 20 mg och 80 mg]*

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjda transaminaser i serum av okänd genes.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka femfaldigt eller mer) (t.ex. itraconazol, 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).
- Hos patienter med HoFH (homozygot familjär hyperkolesterolemi): samtidig behandling med lomitapid och doser av simvastatin > 40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

#### Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, som kännetecknas av muskelvärk, -ömheter eller -svaghet tillsammans med kreatinkinasvärden (CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).

Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobulinuri, och mycket sällsynt har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (dvs. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra). Detta kan delvis bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatins metabolism eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en databas med resultat från kliniska studier där 41 413 patienter som behandlats med simvastatin ingår, och varav 24 747 (cirka 60 %) hade inkluderats i studier med en uppföljning i median i 4 år eller längre, var incidensen för myopati ungefär 0,03 %, 0,08 % respektive 0,61 % vid doserna 20, 40 och 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 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter som fick 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 högre hos patienter som behandlas med 80 mg simvastatin jämfört med andra statinbaserade behandlingar med likvärdig LDL-kolesterolsänkande effekt. Simvastatin 80 mg bör därför endast användas hos patienter med svår hyperkolesterolemi, med hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas uppväga de potentiella riskerna. Hos patienter som tar simvastatin 80 mg och som dessutom behöver behandling med ett interagerande läkemedel ska en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktion användas (se nedan: Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner samt avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (median uppföljning 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05 % hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7 367) jämfört med 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 5 468). Även om den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung ska försiktighet iaktas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos ska användas.

#### Nedsatt funktion hos transportproteiner

Nedsatt funktion hos OATP-transportproteiner i levern kan öka den systemiska exponeringen för simvastatinsyra och öka risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan förekomma som en följd av en hämmande effekt av interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter som är bärare av SLCO1B1-genallelen (c.521T>C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har ökad systemisk exponering för simvastatinsyra och ökad risk för myopati. Risken för myopati vid en hög dos (80 mg) simvastatin är i allmänhet ungefär 1 %, utan genetisk testning. Baserat på resultaten av SEARCH-studien löper homozygota bärare av C-allelen (även kallade CC) som behandlas med 80 mg 15 % risk för myopati inom ett år, medan risken hos heterozygota bärare av C-allelen (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter som har den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). När så är möjligt ska genotypning övervägas för att undersöka förekomst av C-allelen som en del av nytta–riskbedömningen innan 80 mg simvastatin förskrivs till enskilda patienter, och höga doser ska undvikas till patienter som visar sig vara bärare av CC-genotypen. Frånvaro av denna gen vid genotypning utesluter dock inte att myopati fortfarande kan förekomma.

#### Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör inte ske efter ansträngande träning eller när andra möjliga orsaker till CK-stegring förekommer eftersom detta kan försvåra värdetolkningen. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) ska en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

#### Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med simvastatin, eller vid doshöjning av simvastatin, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmärk, -ömhets eller -svaghet.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde vid utgångsläget ska CK mätas innan behandlingsstart i följande situationer:

- Äldre ( $\geq 65$  år)
- Kvinnligt kön
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyroidism
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen
- Tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat
- Alkoholmissbruk.

I dessa situationer ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk, och klinisk uppföljning rekommenderas. Om patienten tidigare har fått en muskelsjukdom vid fibrat- eller statinbehandling ska behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) ska inte behandling påbörjas.

### Under behandling

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

Mycket sällsynta fall av immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats. 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 dosen 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 titreras till dosen 80 mg (se avsnitt 5.1). Regelbundna CK-mätningar rekommenderas då de kan vara användbara i identifieringen av subkliniska fall av myopati. Det finns dock inga garantier för att sådan övervakning förhindrar myopati.

Behandling med simvastatin bör tillfälligt avbrytas några dagar före omfattande elektiv kirurgi och om större medicinska eller kirurgiska tillstånd uppkommer.

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

Följaktligen, vad gäller CYP3A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas måste ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Vidare bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil och diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Användning av simvastatin med gemfibrozil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). På grund av risken för myopati och rabdomyolys ska inte dosen av simvastatin överskrida 10 mg per dag hos patienter som tar simvastatin med andra fibrater, utom fenofibrat (se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin får inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom sju dagar efter att behandling med fusidinsyra har satts ut. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådask att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever symtom som muskelsvaghet, -smärta eller -ömhhet.

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

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

Behandling med simvastatin i högre doser än 20 mg per dag i kombination med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ska undvikas. Hos patienter med HoFH ska användning av simvastatin vid högre doser än 40 mg per dag i kombination med lomitapid undvikas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Patienter som tillsammans med simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4 vid terapeutiska doser, kan ha ökad risk för myopati. När simvastatin ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka två- till femfaldigt) kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem rekommenderas 20 mg simvastatin som högsta dos (se avsnitt 4.2).

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t.ex. elbasvir och grazoprevir) kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati. Därför ska en 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 per dag 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 administrering av HMG-CoA-reduktashämmare och lipidmodifierande doser ( $\geq 1$  g/dag) av niacin (nikotinsyra), som båda kan orsaka myopati när de ges var för sig.

I en klinisk studie (median uppföljning 3,9 år) på patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och välkontrollerade LDL-kolesterolnivåer som fick simvastatin 40 mg/dag, med eller utan ezetimib 10 mg, såg man inga ytterligare fördelar med avseende på kardiovaskulära utfall med tillägg av lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) niacin (nikotinsyra) eller läkemedel som innehåller niacin noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter, 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 tillsammans med nikotinsyra/laropirant 2 000 mg/40 mg med modifierad frisättning. Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati är högre hos patienter med kinesiskt ursprung än hos patienter med icke-kinesiskt ursprung rekommenderas inte samadministrering av simvastatin med lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

Acipimox är strukturellt besläktat med niacin. Acipimox har inte studerats, men risken för muskelrelaterade toxiska effekter kan vara liknande 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 med daptomycin eftersom båda läkemedlen kan orsaka myopati eller rabdomyolys när de ges var för sig. Det ska övervägas att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Läs produktinformationen om daptomycin för att få ytterligare information om denna potentiella interaktion med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och ytterligare vägledning om uppföljning (se avsnitt 4.5).

### Leverpåverkan

I kliniska studier uppträdde kvarstående ökning (till  $> 3 \times$  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 till dosen 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 det första behandlingsåret. Särskild försiktighet ska iaktas för patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer i serum, och hos dessa patienter ska mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent.

Om transaminasnivåerna tyder på progression, i synnerhet om de stiger till  $3 \times$  ULN och är kvarstående, ska simvastatin sättas ut. Notera att ALAT kan härstamma från muskel. Stigande ALAT tillsammans med CK kan därför tyda på myopati (se Myopati/rabdomyolys ovan).

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

behandlingen omedelbart avbrytas. Om ingen alternativ etiologi hittas ska inte behandlingen med simvastatin återupptas.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med ett högt alkoholintag.

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel har måttliga ( $< 3 \times \text{ULN}$ ) förhöjningar av transaminaser i serum rapporterats efter behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter att behandlingen med simvastatin påbörjades, var ofta övergående och åtföljdes inte av några symtom. Det var således inte nödvändigt att avbryta behandlingen.

### 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 statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl till att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas både kliniskt och biokemiskt enligt nationella riktlinjer.

### Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, däribland simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Förekommande kännetecken kan innefatta andnöd, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Om det misstänks att patienten har utvecklat interstitiell lungsjukdom ska statinbehandlingen avbrytas.

### Pediatrik population

Säkerheten och effektiviteten för simvastatin hos patienter på 10–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi har utvärderats i en kontrollerad klinisk studie med tonårspojkar i Tannerstadium II och över samt flickor minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil jämfört med patienter behandlade med placebo. Doser över 40 mg har inte studerats i denna population. I denna begränsade kontrollerade studie sågs ingen mätbar effekt på tillväxten eller den sexuella mognaden hos tonårspojkarna eller -flickorna och ingen effekt på menstruationscykelns längd hos flickorna (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1). Tonårsflickor bör få rådgivning om lämpliga preventivmedelsmetoder vid behandling med simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Hos patienter  $< 18$  år har inte effektiviteten eller säkerheten studerats för behandlingsperioder  $> 48$  veckor och långtidseffekterna på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okända. Simvastatin har inte studerats hos patienter yngre än 10 år, prepubertala barn eller flickor före menarche.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos–galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t.ex.



CYP3A4) och/eller signalvägar för transportörer (t.ex. OATP1B) kan öka koncentrationerna 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 ytterligare information om deras potentiella interaktioner med simvastatin, potentialen för enzym- eller transportörförändringar och möjliga justeringar av dos och behandlingsregimer.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som kan orsaka myopati när de ges ensamt*

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, ökar vid samtidig behandling med fibrater. Dessutom föreligger en farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, vilken resulterar i förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se *Farmakokinetiska interaktioner* nedan samt avsnitt 4.3 och 4.4). När simvastatin och fenofibrat ges samtidigt finns det inga bevis för att risken för myopati överstiger summan av de enskilda riskerna för varje läkemedel. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetiska data finns inte för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samadministrering av simvastatin och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) niacin (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska interaktioner

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

#### **Läkemedelsinteraktioner som inne bär ökad risk för myopati/rabdomyolys**

<b>Interagerande läkemedel</b>	<b>Förskrivningsrekommendationer</b>
<i>Potentia CYP3A4-hämmare:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin Hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	<b>Kontraindicerade med simvastatin</b>
Övriga fibrater (utom fenofibrat)	Överskrid inte 10 mg simvastatin per dag
Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin

Niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dag)	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin till asiatiska patienter
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Överskrid inte 20 mg simvastatin per dag
Lomitapid	Överskrid inte 40 mg simvastatin per dag till 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 med hämmare av CYP3A4

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P450 3A4. Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare innefattar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat. Samtidig administrering av itraconazol resulterade i en mer än 10-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra (den aktiva betahydroxysyrametaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning av exponeringen för 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 kontraindicerad, liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol (se avsnitt 4.3). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka femfaldigt eller mer) är oundviklig, ska ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil och diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

- *Tikagrelor*

Samadministrering av tikagrelor och simvastatin ökade simvastatins  $C_{max}$  med 81 % och AUC med 56 % samt ökade simvastatinsyras  $C_{max}$  med 64 % och AUC med 52 %, och i några enstaka fall var ökningen två- till trefaldig. Samadministrering av tikagrelor och doser av simvastatin som överstiger 40 mg per dag kan orsaka biverkningar av simvastatin och ska vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen inverkan på plasmanivåerna av tikagrelor. Samtidig användning av tikagrelor och doser av simvastatin högre än 40 mg rekommenderas inte.

- *Flukonazol*

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

- *Ciklosporin*

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Samadministrering med ciklosporin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare, men verkningsmekanismen är inte helt klarlagd. Ökningen i AUC för simvastatinsyra beror troligen delvis på hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

- *Danazol*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar när danazol administreras samtidigt som simvastatin. Samadministrering med danazol är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

- *Gemfibrozil*

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom att hämma signalvägen för glukuronidering och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samadministrering med gemfibrozil är kontraindicerad.

- *Fusidinsyra*

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka när systemisk fusidinsyra administreras samtidigt som statiner. Mekanismen för denna interaktion (huruvida 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. Samadministrering av denna kombination kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av båda läkemedlen.

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

- *Amiodaron*

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

### *Kalciumkanalblockerare*

- *Verapamil*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar när verapamil administreras samtidigt som 40 mg eller 80 mg simvastatin (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidig administrering av verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, troligtvis delvis på grund av CYP3A4-hämning. Dosen av simvastatin ska därför inte överstiga 20 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.

- *Diltiazem*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar när diltiazem administreras samtidigt som 80 mg simvastatin (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidig administrering av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, troligtvis på grund av CYP3A4-hämning. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med diltiazem.

- *Amlodipin*

Patienter med samtidig behandling med amlodipin och simvastatin löper en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidig administrering av amlodipin en 1,6-faldig ökning av

exponeringen för simvastatinsyra. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin.

- *Lomitapid*

Risken för myopati och rabdomyolys kan öka när lomitapid administreras samtidigt som simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dosen av simvastatin får därför inte överstiga 40 mg per dag hos patienter med HoFH som samtidigt behandlas med lomitapid.

#### *Måttliga hämmare av CYP3A4*

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

- *Hämmare av transportproteinet OATP1B1*

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

- *Hämmare av bröstcancerresistent protein (BCRP)*

Samtidig administrering av läkemedel som är hämmare av 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).

- *Interaktion med glekaprevir/pibrentasvir*

Glekaprevir/pibrentasvir är potenta hämmare av OATP1B1, OATP1B3 och MDR1, och svaga hämmare av BCRP. Samtidig administrering av simvastatin eller simvastatinsyra med de nämnda antivirala läkemedlen har visat sig leda till en ökad plasmakoncentration av statinen, vilket i sin tur kan öka risken för dosberoende biverkningar såsom myopati.

- *Niacin (nikotinsyra)*

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har förknippats med samadministrering av simvastatin och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) niacin (nikotinsyra). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidig administrering av en engångsdos nikotinsyra 2 g som depottablett och 20 mg simvastatin i en blygsam ökning av AUC för simvastatin och simvastatinsyra och av  $C_{\max}$  för koncentrationerna av simvastatinsyra i plasma.

- *Grapefruktjuice*

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en sjufaldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning. Intag av grapefruktjuice under behandling med simvastatin ska 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 då de tar en sådan kombination rekommenderas.

- *Daptomycin*

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

- *Rifampicin*

Eftersom rifampicin är en potent CYP3A4-inducerare kan patienter som står på långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner minskade arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för simvastatinsyra med 93 % när rifampicin gavs samtidigt.

*Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel*

Simvastatin har ingen hämmande effekt på cytokrom P450 3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras via cytokrom P450 3A4.

- *Orala antikoagulantia*

I två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på hyperkolesterolemiska patienter, gav simvastatin 20–40 mg/dag en lätt förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia: protrombintiden, redovisad som International Normalized Ratio (INR), ökade från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 hos de friska frivilliga och från 2,6 till 3,4 i patientstudien. Mycket sällsynta fall av förhöjda INR har rapporterats. Hos patienter som får kumarinantikoagulantia bör protrombintiden bestämmas innan simvastatinbehandling påbörjas och med tillräckligt täta 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 ändras eller avbryts bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller förändringar av protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med simvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av cirka 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för simvastatin eller en annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skedde under den första trimestern var dock incidensen av medfödda missbildningar jämförbar med den som ses hos normalpopulationen. Mot denna bakgrundsincidens var detta antal graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Det finns inte bevis för att incidensen av medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från den som observeras hos normalpopulationen, men behandling med simvastatin hos mödrar kan minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till biosyntesen av kolesterol.

Arteroskleros är en kronisk process, och ordinerat avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten påverkan på långtidsriskerna som är associerade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar ska inte simvastatin användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin ska avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3 och 5.3).

## Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar ska kvinnor som tar 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- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Simvastatin har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det dock tas 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-, placebokontrollerade kliniska studier bland annat HPS (Heart Protection Study) och 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) med 20 536 respektive 4 444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS sågs enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, transaminasstegring samt CK. I 4S noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som ”sällsynta”.

I HPS (se avsnitt 5.1) där 20 536 patienter ingick som behandlades med simvastatin 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267) var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patienterna som fick 40 mg simvastatin och patienterna som fick placebo över i genomsnitt 5 år av studien. Avbrytandefrekvensen på grund av biverkningar var jämförbar (4,8 % av patienterna som fick 40 mg simvastatin jämfört med 5,1 % av patienterna som fick placebo). Incidensen av myopati var < 0,1 % hos patienter behandlade med 40 mg simvastatin.

Förhöjda transaminaser ( $> 3 \times \text{ULN}$  bekräftat genom upprepat test) uppträdde hos 0,21 % (n = 21) av patienterna som behandlades med 40 mg simvastatin jämfört med 0,09 % (n = 9) av patienterna som behandlades med placebo.

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Tabell över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Anemi
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergisk chock
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Insomni

	Ingen känd frekvens	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Huvudvärk, parestesi, yrsel, perifer neuropati
	Mycket sällsynta	Minnesnedsättning*****
	Ingen känd frekvens	Myasthenia gravis
Ögon	Sällsynta	Dimsyn, nedsatt syn
	Ingen känd frekvens	Okulär myasteni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Sällsynta	Förstoppning, buksmärta, gasbildning, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Hepatit/gulsot
	Mycket sällsynta	Fatal och icke-fatal leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag, klåda, 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, muskeltkramp
	Mycket sällsynta	Muskelbristning
	Ingen känd frekvens	Seninflammation, ibland komplicerad av bristning; immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
	Ingen känd frekvens	Erekttil dysfunktion
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället***	Sällsynta	Asteni
Undersökningar****	Sällsynta	Förhöjda transaminaser i serum (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, $\gamma$ -glutamyltranspeptidas) (se avsnitt 4.4, Leverpåverkan), förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjda CK-värden i serum (se avsnitt 4.4)

\*I en klinisk studie var myopati vanligt hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg/dag jämfört med patienter som behandlades med 20 mg/dag (1,0 % respektive 0,02 %) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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

\*\*\*Ett uppenbart överkänslighetssyndrom har rapporterats i sällsynta fall med några av följande kännetecken: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, polymyalgia reumatika, dermatomyositis, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, förhöjd SR, artrit och ledvärk, nässelutslag, ljusöverkänslighet, feber, rodnad, andnöd och allmän sjukdomskänsla.

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

\*\*\*\*\*Det har förekommit sällsynta rapporter om kognitiv dysfunktion efter godkännandet (t.ex. minnesförlust, glömska, amnesi, minnesnedsättning, förvirring) i samband med användning av statiner,

däribland simvastatin. Dessa biverkningar är i allmänhet icke-allvarliga och reversibla vid avbrytande av statinbehandling, med olika tid för symtomdebut (en dag till år) och avtagande av symtom (tre veckor i median).

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sömnstörningar, inklusive mardrömmar
- Sexuell dysfunktion
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).

### Pediatrisk population

I en 48 veckor lång studie på barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium II och över och flickor minst ett år efter menarche) 10–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 175) var säkerhets- och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen som behandlades med simvastatin jämfört med gruppen som behandlades med placebo. Långtidseffekterna på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okända. 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](http://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 sådant fall bör symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA-reduktashämmare, ATC-kod: C10A A01

### Verkningsmekanism

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys i levern till den motsvarande aktiva betahydroxysyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxi-3-metylglyturylkoenzym A-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbestämmande steg tidigt i kolesterolsyntesen.



Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-kolesterolkoncentrationer. LDL bildas av VLDL (very low-density lipoprotein) och kataboliseras huvudsakligen av LDL-receptorn med hög affinitet. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-kolesterol som följd. Apolipoprotein B sjunker påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-kolesterol måttligt och minskar TG i plasma. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-kolesterol samt LDL till HDL-kolesterol.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Hög risk för kranskärlssjukdom (CHD) eller etablerad kranskärlssjukdom*

I Heart Protection Study (HPS) utvärderades behandlingseffekterna med simvastatin på 20 536 patienter (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 och 8 680 patienter (42 %) hade högre nivåer än 135 mg/dl.

Behandling med simvastatin 40 mg/dag jämfört med placebo minskade signifikant risken för dödlighet av alla orsaker (1 328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter jämfört med 1 507 [14,7 %] för patienter som fick placebo,  $p = 0,0003$ ) på grund av 18 % minskning av dödsfrekvensen 587 på grund av kranskärlssjukdom [5,7 %] jämfört med 707 [6,9 %],  $p = 0,0005$ , absolut riskreduktion på 1,2 %). Minskningen av icke-vasculära 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 kranskärlsoperation eller perkutan transluminal koronarangioplastik) och perifera och andra icke-koronara revaskulariserande ingrepp 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 att utveckla makrovasculära komplikationer, inklusive perifera revaskuleringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ( $p = 0,0293$ ). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av subgrupperna av patienter som studerades, inklusive patienter utan kranskärlssjukdom men med cerebrovasculär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdandet i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och noterbart de med LDL-kolesterol lägre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) utvärderades effekten av behandling med simvastatin på den totala dödligheten hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom och totalkolesterol vid baslinjen på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20–40 mg/dag ( $n = 2 221$ ) eller placebo ( $n = 2 223$ ) under 5,4 år i median. Simvastatin minskade risken för dödsfall med 30 % (absolut riskreduktion på 3,3 %). Risken för död i kranskärlssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion på 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärlshändelser (död i kranskärlssjukdom plus sjukhusverifierad och tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovasculära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär dödlighet.

I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) utvärderades behandlingseffekten av 80 mg simvastatin jämfört med 20 mg (uppföljning 6,7 år i median) på allvarliga vaskulära händelser (definierade som fatal kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariserande ingrepp, icke-fatal eller fatal stroke och perifera revaskulariserande ingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de två grupperna 20 mg simvastatin (n = 1 553, 25,7 %) jämfört med 80 mg simvastatin (n = 1 477, 24,5 %), RR 0,94, 95 % KI: 0,88 till 1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-kolesterol mellan de två grupperna under studietiden var  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Säkerhetsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienterna som fick 80 mg simvastatin jämfört med 0,02 % hos patienterna som fick 20 mg simvastatin. 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-kolesterol 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi som fick 40 mg och 80 mg simvastatin var minskningarna av triglycerider i median 28 respektive 33 % (placebo: 2 %) och de genomsnittliga ökningarna av HDL-kolesterol var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

### Pediatrisk population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium II och över och 76 flickor minst ett år efter menarche) 10–17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en LDL-kolesterolnivå vid utgångsläget på mellan 160 och 400 mg/dl och minst en förälder med en LDL-kolesterolnivå > 189 mg/dl. Dosen av simvastatin (en gång per dag på kvällen) var 10 mg under de första åtta veckorna, 20 mg under de därpå efterföljande åtta veckorna och 40 mg därefter. I en 24 veckor lång förlängningsstudie valdes 144 patienter ut att fortsätta behandlingen och få 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade signifikant plasmanivåerna av LDL-kolesterol, TG och Apo B. Resultaten från förlängningsstudien, efter 48 veckor, var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien. Efter 24 veckors behandling var det uppnådda genomsnittliga LDL-kolesterolvärdet 124,9 mg/dl (intervall: 64,0–289,0 mg/dl) i gruppen som fick 40 mg simvastatin 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 per dag med åtta veckors intervall) minskade simvastatin det genomsnittliga LDL-kolesterolvärdet med 36,8 % (placebo: 1,1 % ökning från utgångsläget), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) och TG-nivåerna i median med 7,9 % (placebo: 3,2 %) samt ökat de genomsnittliga HDL-kolesterolnivåerna med 8,3 % (placebo: 3,6 %). De långsiktiga fördelarna med simvastatin avseende kardiovaskulära händelser hos barn med HeFH är okända.

Säkerhet och effektivitet för doser över 40 mg per dag har inte studerats hos barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Långtidseffektiviteten av behandling med simvastatin i barndomen för att minska sjukligheten och dödligheten i vuxen ålder har inte fastställts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Simvastatin är en inaktiv lakton som hydrolyseras *in vivo* till motsvarande betahydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern, hastigheten av hydrolys 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 undergår uttalad första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga målorganet för effekt. Tillgängligheten av betahydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås cirka 1–2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födointag påverkar inte absorptionen.

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

### Distribution

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

### Biotransformering och eliminering

Simvastatin är ett CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). De huvudsakliga metaboliterna av simvastatin som finns i human plasma är betahydroxysyra och fyra ytterligare aktiva metaboliter. Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i feces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i feces utgörs av absorberade läkemedelsekvivalenter utsöndrade i gallan samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av betahydroxysyrametaboliten var dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades endast 0,3 % av den intravenösa dosen i urinen som metaboliter.

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

### Särskilda populationer

#### *SLCO1B1-polymorfism*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Baserat på konventionella djurstudier avseende farmakodynamik, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet finns det inga andra risker för patienten än vad som kan förväntas på grund av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råtta och kanin, visade simvastatin inga fostermissbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Förgelatinerad stärkelse  
Ascorbinsyra  
Citronsyramonohydrat  
Butylerad hydroxianisol  
Natriumlaurilsulfat  
Hypromellos  
Talk  
Magnesiumstearat

#### Tablettfilm dragering

Hypromellos  
Hydroxipropylcellulosa  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk  
Röd järnoxid (E172)  
[För tabletter på 20 mg och 40 mg]  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar av PVC/PVdC/aluminium med 28, 30, 60, 84 eller 90 filmdragerade tabletter eller kalenderblisterförpackningar innehållande 28 filmdragerade tabletter.

HDPE-tablettburkar med ett skruvlock av polypropen med 28, 30, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Sverige

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 37834  
20 mg: 37835  
40 mg: 37836  
80 mg: 37837

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 07 april 2021

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.3.2023