

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Simvastatin SanoSwiss 10 mg:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
Yksi tabletti sisältää 65,73 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin SanoSwiss 20 mg:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
Yksi tabletti sisältää 131,46 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin SanoSwiss 40 mg:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
Yksi tabletti sisältää 262,92 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Simvastatin SanoSwiss 10 mg on persikanvärinen, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre tabletin toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Simvastatin SanoSwiss 20 mg on ruskea, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre tabletin toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Simvastatin SanoSwiss 40 mg on tiilenpunainen, ovaalinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre tabletin toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

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

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

#### Sepelvaltimotaudin ehkäisy

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Simvastatiiniannos on 5–80 mg vuorokaudessa suun kautta yhtenä annoksena iltaisin. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa, mutta ei useammin kuin neljän viikon välein. Maksimiannos on 80 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin. 80 mg:n annosta suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitteitaan pienemmillä annoksilla ja joiden kohdalla hoidon hyötyjen uskotaan olevan suurempia kuin mahdolliset haitat (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Hyperkolesterolemia

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

#### Sepelvaltimotaudin ehkäisy

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

#### Muu samanaikainen hoito

Simvastatiini on tehokas sekä yksin että yhdessä sappihappoja sitovien aineiden kanssa käytettynä. Simvastatiin SanoSwiss pitäisi ottaa joko kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai neljä tuntia näiden jälkeen.

Muita fibraatteja kuin gemfibrotsiilia (ks. kohta 4.3) tai fenofibraattia samanaikaisesti simvastatiinin kanssa saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk.

Simvastatiinin kanssa samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia, diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä valmisteita saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen hoidettaessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Yli 10 mg:n vuorokausiannosten antamiseen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), on suhtauduttava pidättyvästi. Jos yli 10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

#### *Läkkäät potilaat*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

#### Myopatia/rabdomyolyyysi

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

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian tai rbdomyolyysin riski on suhteessa annokseen. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaita seurattiin huolellisesti ja joissa jotkut yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet suljettiin pois, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, 0,08 % ja 0,61 % kun annos oli 20 mg, 40 mg ja 80 mg. Tutkimuksissa 41 413 potilasta hoidettiin simvastatiinilla ja heistä 24 747 (noin 60 %) oli mukana tutkimuksissa, joissa keskimääräinen seuranta-aika oli vähintään 4 vuotta.

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 vuosittainen ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 % (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)

Myopatiariski on suurempi 80 mg:n simvastatiiniannosta saavilla potilailla verrattuna muihin statiinipohjaisiin hoitoihin, joilla on vastaava LDL-kolesterolia alentava vaikutus. Siksi 80 mg:n simvastatiiniannosta saa käyttää vain potilaille, joilla on vaikea-asteinen hyperkolesterolemia ja korkea kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski, jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitteitaan pienemmillä annoksilla ja joiden kohdalla saavutettavien hyötyjen oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempia. Jos yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden käyttö on tarpeen, 80 mg:n simvastatiiniannoksia käyttävien potilaiden kohdalla on siirryttävä pienempiin simvastatiiniannoksiin tai vaihtoehtoiseen statiinipohjaiseen hoitoon, johon liittyy vähemmän mahdollisia lääkeinteraktioita (ks. kohta *Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi* ja kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

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

#### *Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta*

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

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinihapolle ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on

yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (ks. kohta 5.2). Genotyypitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi, jos mahdollista, harkittava osana hyöty-riskiarviointia ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttyttäisiin suurilta annoksilta potilaille, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Tämän geenimuodon puuttuminen genotyypityksessä ei kuitenkaan sulje pois myopatian riskiä.

#### Kreatiiniakinaasin määrittäminen

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

#### Ennen lääkityksen aloittamista

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

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

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

Edellä mainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seuranta suositellaan. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut fibraatin tai statiinin käyttöön liittyneitä lihasoireita, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoito samaan lääkeaineryhmään kuuluvalla toisella valmisteella. Jos CK-arvot ovat selvästi kohonneet ennen lääkitystä ( $> 5 \times$  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 ( $> 5 \times$  viitearvojen yläraja) eikä mittauksista ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista on harkittava, vaikka CK-arvot olisivat  $< 5 \times$  viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillään myopatiaa.

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

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

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

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

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

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

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

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

Simvastatiinin käyttö gemfibrotsiilin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Suurentuneen myopatia- ja rbdomyolyysiriskin vuoksi simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk potilailla, jotka käyttävät simvastatiinin kanssa samanaikaisesti muita fibraatteja, lukuun ottamatta fenofibraattia. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

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

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkevalmisteiden 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 fusidiinihapon ja statiinien yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai -arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

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

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

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinin, ja erityisesti korkeampien simvastatiiniannosten, kanssa lääkevalmisteita, joilla on kohtalainen CYP3A4:ää estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatiariski. Annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti kohtalaisten CYP 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa 2–5-kertaiseksi) kanssa, simvastatiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisten CYP 3A4:n estäjien, kuten diltiatseemin kanssa, suurin suositeltu simvastatiiniannos on 20 mg (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

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

#### Daptomysiini

Myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia on raportoitu, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. simvastatiinia) ja daptomysiiniä on käytetty samanaikaisesti. On noudatettava varovaisuutta määrättäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä samanaikaisesti daptomysiinin kanssa, koska kumpikin aine yksinään käytettynä voi vaikeuttaa myopatiaa ja/tai rabdomyolyysia. Simvastatiinin käytön keskeyttämistä väliaikaisesti on harkittava daptomysiiniä käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyöty ole riskiä suurempi. Tutustu daptomysiinin tuotetietoihin saadaksesi lisätietoa tästä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta HMG-CoA-reduktaasin estäjien (esim. simvastatiinin) kanssa ja lisäohjeistusta seurantaan (ks. kohta 4.5).

#### Maksavaikutukset

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

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

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

Tätä lääkevalmistetta tulee antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

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

#### Diabetes Mellitus



On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja aiheuttaisivat joillekin korkeaan riskiryhmään kuuluville potilaille hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksen kansallisten hoitosuositusten mukaan.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiini, käytön yhteydessä, etenkin pitkäaikaishoidossa, on raportoitu 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 on lopetettava.

#### Pediatriset potilaat

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

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

#### Apuaine

##### Laktoosi

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Myopatian, myös rabdomyolyyisin, vaara suurenee, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on farmakokineettinen yhteisvaikutus gemfibrotsiilin kanssa, jonka seurauksena plasman simvastatiinipitoisuus nousee (ks. alla Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ja kohdat 4.3 ja 4.4). Käytettäessä simvastatiinia ja fenofibraattia samanaikaisesti ei ole todettu, että myopatiavaara olisi suurempi kuin kummankin lääkkeen aiheuttaman vaaran summa. Muista fibraateista ei ole riittävästi lääketurvallisuutta koskevia ja farmakokineettisiä tietoja. Myopatiaa/rabdomyolyyssia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkkeenmääräyssuositukset interaktioita aiheuttaville lääkeaineille on esitetty alla olevassa taulukossa. (Lisätietoa tekstissä, ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4)

#### **Myopatia-/rabdomyolyyssiä lisäävät lääkeaineinteraktiot**

<b>Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkeaineet</b>	<b>Lääke määräys suositus</b>
<i>Voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin inhibiittorit (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Vasta-aiheinen simvastatiinin kanssa.
Muut fibraatit (lukuun ottamatta fenofibraattia)	Yli 10 mg päivittäistä simvastatiiniannosta ei tule ylittää.
Fusidiinihappo	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) ( $\geq 1$ g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille.

Amiodaroni Amlodiopiini Verapamiili Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	Yli 20 mg päivittäistä simvastatiiniannosta ei tule ylittää.
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Daptomysiini	Simvastatiinin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyödyt ole haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4)
Greippimehu	Greippimehua tulee välttää simvastatiinihoidon aikana.

#### *Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin*

##### *Sytokromin P450 3A4 inhibiittoreihin liittyvät yhteisvaikutukset*

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

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

##### *Flukonatsoli*

Simvastatiinin ja flukonatsolin yhteiskäytössä on raportoitu harvinaisissa tapauksissa rabdomyolyysia (ks. kohta 4.4).

##### *Siklosporiini*

Myopatian/rabdomyolyysin vaara lisääntyy käytettäessä simvastatiinia samanaikaisesti siklosporiinin kanssa. Siksi käyttö siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Siklosporiini suurentaa simvastatiinihapon AUC-arvoa luultavasti osittain sytokromi P450 3A4:n ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinin estymisen vuoksi, vaikka mekanismi ei olekaan täysin selvä.

##### *Danatsoli*

Myopatian ja rabdomyolyysin riski lisääntyy käytettäessä simvastatiinia samanaikaisesti danatsolin kanssa. Siksi käyttö danatsolin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.)

#### *Gemfibrotsiili*

Gemfibrotsiili lisää simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti estämällä glukuronidaatioreittiiä ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

#### *Fusidiinihappo*

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

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

#### *Amiodaroni*

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

#### *Kalsiumkanavan salpaajat*

- *Verapamiili*

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti verapamiilin kanssa simvastatiinia 40 mg tai 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin anto nosti altistumisen simvastatiinihapolle 2,3-kertaiseksi, luultavasti osittain CYP3A4:n estymisen vuoksi. Siksi verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saa ylittää 20 mg/vrk.

- *Diltiatseemi*

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin anto nosti altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain CYP3A4:n estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saa ylittää 20 mg/vrk.

- *Amlodipiini*

Myopatiariski kasvaa, jos potilas saa samanaikaisesti amlodipiinin kanssa simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin anto nosti altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saa ylittää 20 mg/vrk.

#### *Lomitapidi*

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

#### *Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät*

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinin, ja erityisesti korkeampien simvastatiiniannosten, kanssa lääkevalmisteita, joilla on kohtalainen CYP3A4:ää estävä vaikutus, voi olla korkeampi myopatariski (ks. kohta 4.4).

#### *OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjät*

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

#### *Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät*

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

#### *Niasiini (nikotiinihappo)*

Myopatiaa/rabdomyolyyasia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun simvastatiinia on annosteltu samanaikaisesti lipidejä muuntavien niasiiniannosten (nikotiinihappo) (vähintään 1g/vrk) kanssa. Farmakokineettisessä tutkimuksessa pitkävaikutteisen nikotiinihapon 2 g:n kerta-annoksen samanaikainen anto 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa johti simvastatiinin ja simvastatiinihapon AUC-arvojen sekä simvastatiinihapon plasmapitoisuuden C<sub>max</sub>-arvon lievään nousuun.

#### *Greippimehu*

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

#### *Kolkisiini*

Kolkisiinin ja simvastatiinin samanaikaisen annon yhteydessä on raportoitu myopatiaa ja rabdomyolyyasia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Tällaisia potilaita, jotka käyttävät mainittua yhdistelmää, on seurattava huolella.

#### *Daptomysiini*

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

#### *Rifampisiini*

Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija. Simvastatiinin teho saattaa heiketä sellaisilla potilailla, joilla on pitkäaikainen rifampisiinilääkitys (esim. tuberkuloosin johdosta). Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa simvastatiinihapon AUC-arvo aleni 93 %:lla, kun tutkimushenkilöille annettiin samanaikaisesti rifampisiinia.

#### *Simvastatiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

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

#### *Peroraaliset antikoagulantit*

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiaapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20–40 mg/vrk lisäävän jonkin

verran kumariiniantikoagulanttien tehoa: protrombiiniaika raportoituna INR-arvona nousi ennen hoitoa mitatusta arvosta 1,7 arvoon 1,8 tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja arvosta 2,6 arvoon 3,4 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita. INR-arvon nousua on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava.

Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilaille, jotka eivät ole antikoagulanttihoitoa.

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

##### Raskaus

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

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsitäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana simvastatiinille tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut merkitsevästi suurempi kuin väestössä yleensä. Tämä raskauksien määrä oli tilastollisesti riittävä sulkemaan pois synnynnäisten epämuodostumien 2,5-kertaisen tai sitä suuremman lisääntymisen perustasosta.

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

HPS-tutkimukseen (ks. kohta 5.1) osallistui 20 536 potilasta, jotka saivat simvastatiinia 40 mg/vrk (n = 10 269) tai plaseboa (n = 10 267). Turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset simvastatiinia annoksena 40 mg ja plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan saaneilla potilailla. Haittavaikutuksista johtuneita keskeytyksiä oli yhtä paljon (4,8 % simvastatiinia annoksena 40 mg ja 5,1 % plaseboa saaneista potilaista). Myopatiaa esiintyi <0,1 %:lla simvastatiinia annoksena 40 mg saaneista potilaista. Transaminaasien nousua (> 3 x viitervojen ylärajan ja varmistettu uusintatestillä) esiintyi 0,21 %:lla (n = 21) simvastatiinia annoksena 40 mg ja 0,09 %:lla (n=9) plaseboa saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyyshäilytykset on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen (> 1/10), Yleinen (≥ 1/100, < 1/10), Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Hyvin harvinainen (< 1/10 000), mukana yksittäiset tapaukset. Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### Veri ja imukudos

*Harvinainen:* anemia

##### Immuunijärjestelmä

*Hyvin harvinainen:* anafylaksi

##### Psyykkiset häiriöt

*Hyvin harvinainen:* unettomuus

*Tuntematon:* masennus

##### Hermosto

*Harvinainen:* päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

*Hyvin harvinainen:* muistihäiriöt

##### Silmät

*Harvinainen:* näön hämärtyminen, näön heikkeneminen

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Tuntematon:* interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)

##### Ruoansulatuselimistö

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

#### Maksa ja sappi

*Harvinainen:* maksatulehdus/keltaisuus

*Hyvin harvinainen:* fataali tai ei-fataali maksan vajaatoiminta

#### Iho- ja ihonalainen kudος

*Harvinainen:* ihottuma, kutina, alopecia

*Hyvin harvinainen:* likenoidi lääkeihottuma

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

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

\* Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa esiintyi yleisemmin potilailla, jotka saivat simvastatiinia 80 mg/vrk (1.0 %) verrattuna potilaisiin, jotka saivat 20 mg/vrk (0,02 %) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

*Hyvin harvinainen:* lihasrepeämä

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

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

#### Sukupuolielimet ja rinnat

*Hyvin harvoin:* gynekomastia

*Tuntematon:* erektiohäiriöt

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Harvinainen:* voimattomuus

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

#### Tutkimukset

*Harvinainen:* seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyli-transpeptidaasi) (ks. kohta 4.4 Maksavaikutukset), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiinikinaasitason kohoaminen (ks. kohta 4.4).

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

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



Lisäksi joidenkin statiinien käytön yhteydessä on lisäksi raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- Diabetes mellitus: Esintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $30 \text{ kg/m}^2$ , kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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; suurin käytetty annos oli 3,6 g. Kaikki potilaat selviytyivät ilman seuraamuksia. Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Tällöin on käytettävä oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A01

#### Vaikutusmekanismi

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

Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-

reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL-reseptoria, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannonvähennykseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus vähenee huomattavasti simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolin suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenevät.

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Scandinavian Simvastatiini Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin simvastatiinia 4 444 sepevaltimotautipotilaalle, joiden seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus tutkimuksen alussa oli 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). Tässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa angina pectoris -potilaiden tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hoitona oli ruokavalio, vakiohoito ja joko simvastatiini annoksena 20–40 mg/vrk ( $n = 2221$ ) tai plasebo ( $n = 2223$ ). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta. Simvastatiini vähensi kokonaiskuolleisuuden vaaraa 30 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,3 %) ja sepevaltimotautikuolleisuuden vaaraa 42 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,5 %). Simvastatiini vähensi myös keskeisten sydäntapahtumien (sepevaltimotautikuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat ei-fataalit infarktit) vaaraa 34 %. Lisäksi simvastatiini vähensi merkitsevästi, 28 %, fataaleja ja ei-fataaleja aivoverenkiertotapahtumia (aivohalvaus, TIA). Eikardiovaskulaarikuolleisuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

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

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitu hyperlipidemia*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

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

### Erytisryhmät

#### *SLCO1B1-polymorfia*

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

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

#### Kalvopäällyste:

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Kestoaika HDPE-purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.  
HPDE-purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Alumiini-läpipainopakkaus.

HDPE (suuritiheysinen polyetyleni) -purkki PP (polypropyleeni) -korkilla.

*Pakkauskoot:*

Läpipainopakkaukset:

Simvastatin SanoSwiss 10 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 tai 100 tablettia.

Simvastatin SanoSwiss 20 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 tai 100 tablettia.

Simvastatin SanoSwiss 40 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 tai 100 tablettia.

Tablettipurkit:

Simvastatin SanoSwiss 10 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 100, 250 tai 500 tablettia.

Simvastatin SanoSwiss 20 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 100, 250 tai 500 tablettia.

Simvastatin SanoSwiss 40 mg, kalvopäällysteiset tabletit: 100, 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB  
Aukstaiciu str. 26A  
LT-44169 Kaunas  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 26987

20 mg: 26988

40 mg: 26989

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.2.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.1.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.7.2020