

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lipcut 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lipcut 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

simvastatiini

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 271,7 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 116,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400,3 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 533,7 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

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

Lipcut -annos on 5 - 80 mg simvastatiinia vuorokaudessa suun kautta yhtenä annoksena iltaisin. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa, mutta ei useammin kuin neljän viikon välein. Maksimiannos on 80 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin. 80 mg:n annosta suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joille hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hyperkolesterolemia

Potilaan on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio, jota tulee jatkaa Lipcut -hoidon ajan.

Tavallinen aloitusannos on 10 - 20 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin. Jos potilaan LDL-kolesterolin tuntuva (yli 45%) alentaminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa yhdellä 20 - 40 mg:n vuorokausiannoksella iltaisin. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

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

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

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

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

Muu samanaikainen hoito

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Yli 10 mg:n vuorokausiannosten antamiseen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), on suhtauduttava pidättyvästi. Jos yli 10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

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

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Voimakkaiden sytokromin P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteasain 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

Myopatia/rabdomyolyysi

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

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

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

Myopatian vaara on suurempi potilailla, jotka saavat simvastatiinia 80 mg verrattuna muihin statiinipohjaisiin hoitoihin, joilla on samanlainen LDL-kolesterolia alentava teho. Simvastatiinin 80 mg:n annosta tulisi sen vuoksi

käyttää vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joilla hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi. Simvastatiinin 80 mg annosta käyttäville potilaille, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää simvastatiiniannosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, jolla on vähemmän mahdollisia lääkaineiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla 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 aasialaisväestössä 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 rhabdomyolysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkevalmisteiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.

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

Kreatiinkinaasin määrittäminen

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

Ennen lääkityksen aloittamista

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

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

- iäkkäät potilaat (ikä yli 65 vuotta)
- naispotilas
- munuaisten vajaatoiminta

- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- alkoholin väärinkäyttö

Edellä mainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seuranta suositellaan. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut fibraatin tai statiinin käyttöön liittyneitä lihasoireita, 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 mittausta ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista on harkittava, vaikka CK-arvot olisivat $< 5 \times$ viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillä myopatiaa.

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

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

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

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

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

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

Myopatian ja 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 sytokromin P450 3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasimestäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiini, nefatsodonin ja sisältävät lääkkeet kobisistaatti kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on myös noudatettava

annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Greippimehun ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä pitäisi välttää.

Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Myopatian ja rabdomyolyyysin lisääntyneen vaaran vuoksi, simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk potilailla, jotka käyttävät simvastatiinia yhdessä muiden fibraattien, paitsi fenofibraatin, kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä fenofibraattia yhdessä simvastatiinin kanssa, sillä molemmat lääkkeet voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon päätyttyä. Jos systeemisen fusidiinihappohoidon katsotaan olevan potilaalle välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa yhdessä statiinien kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta ilmenee.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

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

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

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

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

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

Kliinisessä tutkimuksessa (seuranta-ajan mediaani 3,9 vuotta) korkean sydän- ja verisuonitautien riskin omaavilla potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvot olivat hyvin hallinnassa lääkityksellä simvastatiini 40 mg/vrk yksin tai etsetimibin 10 mg/vrk kanssa, ei saavutettu sydän- ja verisuonitapahtumiin kohdistuvaa lisähyötyä kun lääkitykseen lisättiin niasiini (nikotiinihappo) lipidejä muuntavilla annoksilla (≥ 1 g/vrk). Tämän vuoksi lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoidon aloittamista simvastatiinilla ja lipidejä muuntavilla annoksilla

(vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältäviä valmisteita, tulee tarkkaan harkita hoidon hyödyt ja haitat sekä seurata potilasta lihassäryn, -arkuuden tai heikkouden varalta varsinkin hoidon ensikuukausina tai kun jommankumman lääkkeen annosta suurennetaan.

Lisäksi tässä tutkimuksessa myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,24% kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia, ja 1,24% kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai 10/40 mg etsetimibiä/simvastatiinia ja samanaikaisesti 2000 mg/40 mg säädellysti vapauttavaa nikotiinihappoa/laropirantia. Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, koska myopatian ilmaantuvuus on korkeampi kiinalaista syntyperää olevilla kuin ei-kiinalaista syntyperää olevilla potilailla, simvastatiinin ja niasiinin (nikotiinihapon) lipidejä muuntavien annosten (≥ 1 g/vrk) samanaikaista käyttöä ei suositella aasialaista syntyperää oleville potilaille.

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

Daptomysiini

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

Maksavaikutukset

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

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana aina, kun sitä pidetään kliinisesti aiheellisena. Potilaille, joiden annos on nostettu 80 mg:aan, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 80 mg:aan sekä määräajoin (esim. puolivuositain) ensimmäisen hoitovuoden ajan. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää potilaisiin, joiden seerumin transaminaasitasot nousevat. Näille potilaille pitäisi välittömästi tehdä uusintamittaukset sekä jatkossa kontrolloida arvoja tavallista useammin. Jos transaminaasiarvot jatkavat nousuaan, erityisesti, jos arvot nousevat 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/rابدomyolyysi).

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

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

Muiden seerumin rasva-arvoja pienentävien aineiden tavoin simvastatiini saattaa aiheuttaa kohtalaista seerumin

transaminaasiarvojen nousua ($< 3 \times$ 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 verenglukoosia ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverenglukoosi 5,6-6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

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

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 rbdomyolyysin, 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/rbdomyolyysia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Lääkeaine-yhteisvaikutukset, jotka ovat yhteydessä lisääntyneeseen myopatian/rbdomyolyysin vaaraan

Yhteisvaikutuksia omaavat lääkeaineet	Annossuositukset
<i>Voimakkaat CYP3A4 -inhibiittorit:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteasainestäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa
Muut fibraatit (paitsi fenofibraatti)	Älä ylitä annosta 10 mg simvastatiinia vuorokaudessa.
Fusidiinihappo	Ei suositella simvastatiinihoidon kanssa.
Niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille.
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	Älä ylitä annosta 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa.
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa.

Daptomysiini	Simvastatiinin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, ellei samanaikaisen käytön hyödyt ole haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4)
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista simvastatiinihoidon aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

Sytokromiin P450 3A4-estäjiin liittyvät yhteisvaikutukset

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 substraatti. Voimakkaat sytokromin P450 3A4 inhibiittorit lisäävät myopatian ja rbdomyolyysin vaaraa lisäämällä HMG-CoA -reduktaasin estäjän aktiivisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaaasimestäjät (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-proteaaasin estäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa, eikä myöskään gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin kanssa (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden sytokromi P450 3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsoli

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

Siklosporiini

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

Danatsoli

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

Gemfibrotsiili

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

Fusidiinihappo

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

Samanaikainen yhteiskäyttö voi lisätä molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa. Jos hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätön, simvastatiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Katso myös kohta 4.4.

Amiodaroni

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

Kalsiuminestäjät

- *Verapamiili*

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

- *Diltiatseemi*

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

- *Amlodipiini*

Myopatian vaara on lisääntynyt, jos potilas saa samanaikaisesti amlodipiinin kanssa simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

Lomitapidi

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

Tikagrelori

Tikagrelorin ja simvastatiinin samanaikainen anto suurensi simvastatiinin C_{\max} -arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % ja simvastatiinihapon C_{\max} -arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 %. Jotkin yksittäiset arvot suurenivat 2–3-kertaisiksi. Tikagrelorin ja yli 40 mg/vrk simvastatiiniannosten samanaikaisen annon seurauksena simvastatiini voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Haittavaikutusten riskiä ja mahdollisia hoidon hyötyjä on punnittava keskenään. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuteen plasmassa. Tikagrelorin ja yli 40 mg simvastatiiniannosten samanaikaisen käyttöä ei suositella.

Sytokromi P450 3A4:n kohtalaiset estäjät

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

OATP1B1-kuljettajaproteiinin estäjät

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

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät

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

Niasiini (nikotiinihappo)

Myopatiaa/rabdomyolyyssia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) on käytetty samanaikaisesti. Farmakokineettisessä tutkimuksessa 2 g:n kerta-annos pitkävaikutteisesta nikotiinihappoa yhdessä 20 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa aiheutti simvastatiinin ja simvastatiinihapon AUC-arvon lievää nousua sekä simvastatiinihapon maksimipitoisuuden (C_{\max}) lievää suurenemista plasmassa.

Greippimehu

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

Kolkisiini

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

Daptomysiini

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

Rifampisiini

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

Simvastatiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

Peroraaliset antikoagulantit

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20-40 mg/vrk lisäävän jonkin verran 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 protrombiinijasssa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava. Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät ole antikoagulanttihoitoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lipcut -valmisteen käyttö on kontraindikoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsittäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana Lipcut -valmistelle tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut 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 Lipcut -valmistetta tai sitä läheisesti muistuttavaa HMG-CoA -reduktaasin estäjää saaneiden potilaiden lapsilla eroaisi muussa väestössä todettavasta esiintyvyydestä, äidin Lipcut -hoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan. Näin ollen Lipcut -valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Lipcut -hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Simvastatiinin ja sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska Lipcut -valmisteella saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, Lipcut -hoitoa saavien naisten ei tule imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön, on seuraavassa luokiteltu esiintymistiheyden mukaan perustuen arvioon ilmaantuvuudesta laajoissa, pitkäkestoisissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien HPS- (20 536 potilasta) ja 4S- (4444 potilasta) tutkimukset (ks. kohta 5.1). HPS-tutkimuksessa rekisteröitiin ainoastaan vakavat haittavaikutukset sekä lihassärky ja seerumin transaminaasi- ja kreatiinikinaasitason nousu. 4S-tutkimuksessa rekisteröitiin kaikki alla mainitut haittavaikutukset. Jos näissä tutkimuksissa simvastatiinilla esiintyi haittavaikutuksia vähemmän tai yhtä paljon kuin plasebolla ja jos kliinisen käytön yhteydessä on raportoitu samoja haittavaikutuksia mahdollisesti simvastatiinihoitoon liittyvinä, nämä haittavaikutukset on luokiteltu ”harvinaisiksi”.

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

Haittavaikutusten esiintyvyyksiheydet on luokiteltu seuraavasti:

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

Veri ja imukudos	Harvinainen: anemia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen: anafylaksi
Psykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen: unettomuus Tuntematon: masennus
Hermosto	Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia Hyvin harvinainen: muistin heikkeneminen*
Silmät	Harvinainen: hämärtynyt näkö, 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 ja ei-fataali maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen: ihottuma, kutina, alopecia Hyvin harvinainen: likenoidit lääkeaineihottumat [#]
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen: myopatia ^{**} (mukaan lukien myosiitti), rabdomyolyysi, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit Hyvin harvinainen: lihasrepeämä [#] Tuntematon: tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM) ^{***} (ks. kohta 4.4).
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen: gynekomastia [#] Tuntematon: erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen: voimattomuus, yliherkkyysoireyhtymä ^{****}
Tutkimukset	Harvinainen: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyylitranspeptidaasi) (ks. kohta 4.4 Maksavaikutukset), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiiniakinaasitason kohoaminen (ks. kohta 4.4). ^{*****}

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

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

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

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

***** HbA1c- ja paastoverenglukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiineilla, mukaan lukien

simvastatiinilla.

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Lisättyjä haittavaikutuksia on raportoitu etsetimibin ja simvastatiinin yhdistelmän käytön yhteydessä valmisteen markkinoille tulon jälkeen tai simvastatin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen.

Lisäksi seuraavia hättätapahtumia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

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

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottista 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.

Terveystuhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA -reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A01

Vaikutusmekanismi

Suun kautta otettu inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA -reduktaasin (3-hydroksi-3-metyylliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa

vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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 6793 potilaan (33 %) LDL-kolesterolitaso oli alle 116 mg/dl, 5063 potilaan (25 %) taso oli 116 - 135 mg/dl ja 8680 potilaan (42 %) taso oli yli 135 mg/dl.

Simvastatiinihoito annoksena 40 mg/vrk pienensi plaseboon verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkittävästi [1328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1507 (14,7%) plaseboa saanutta potilasta, $p = 0,0003$] vähentämällä sepevaltimotautikuolemia 18 % [587 (5,7%) vs. 707 (6,9%), $p = 0,0005$; absoluuttinen vaaran vähenemä 1,2%]. Muiden kuin verisuoniperäisten kuolemien väheneminen ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Simvastatiini pienensi myös suurten sepevaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepevaltimotautikuolemat) vaaraa 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatiini vähensi sepevaltimoiden revaskularisaatioimenpiteiden (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 revaskularisaatioimenpiteiden (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-kolesterolitaso oli alle 3,0 mmol/L.

Scandinavian Simvastatin Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin simvastatiinia 4444 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). Ei-kardiovaskulaarikuolleisuudessa 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 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 kuukautisten alkamisesta oli vähintään vuosi). Potilaat satunnaistettiin saamaan simvastatiinia tai lumelääkettä 24 viikon ajan (perustutkimus). Potilaiden LDL-kolesterolitason oli lähtötilanteessa oltava 160–400 mg/dl ja vähintään toisen vanhemman LDL-kolesterolitason > 189 mg/dl. Potilaat saivat 10 mg simvastatiinia ensimmäisen 8 viikon ajan (kerran vuorokaudessa iltaisin), 20 mg simvastatiinia seuraavien 8 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin 40 mg simvastatiinia. Tutkimusta jatkettiin vielä 24 viikkoa, ja siinä oli mukana 144 potilasta, jotka saivat 40 mg simvastatiinia tai lumelääkettä.

Simvastatiini alensi merkitsevästi LDL-kolesterolipitoisuutta, triglyseridipitoisuutta ja apolipoproteiini B:n (apoB) pitoisuutta. Jatkotutkimuksen tulokset viikolla 48 vastasivat perustutkimuksen tuloksia.

24 viikon kohdalla keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 124,9 mg/dl (vaihteluväli: 64,0-289,0 mg/dl) simvastatiiniryhmässä (annos 40 mg) ja 207,8 mg/dl (vaihteluväli: 128,0-334,0 mg/dl) lumelääkeryhmässä.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Imeytyminen:

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

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

Jakaantuminen:

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

Eliminaatio:

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

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

Erityisryhmät

SLCO1B1-polymorfia

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg ja 80 mg:

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

Tabletin ydin 20 mg ja 40 mg:

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

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)

Lipcut 5 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 10 mg/20 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi

Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 40 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi

Punainen rautaoksidi (E 172)

Lipcut 60 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi

Indigokarmiini, alumiinisuola (E 132)

Lipcut 80 mg kalvopäällysteisissä tableteissa lisäksi

Indigokarmiini, alumiinisuola (E 132)
Kinoliinikeltainen (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus

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

3 vuotta

60 mg

2 vuotta

Tablettipurkki

5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg

2 vuotta

20 mg, 40 mg, 80 mg

3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30°C. Pidä läpipainopakkaukset ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tablettipurkki:

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

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

Läpipainopakkaus (Al/PVC)

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

Polyeteenitablettipurkki, jossa kierrekorkki.

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

Kaikkia pakkauskokoja ja -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

60 mg

Läpipainopakkaus (Al/PVC)

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

Polyeteenitablettipurkki, jossa kierrekorkki

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.06.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.06.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.05.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lipcut 5 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 10 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 20 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 30 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 40 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 60 mg filmdragerade tabletter
Lipcut 80 mg filmdragerade tabletter

simvastatin

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 45,2 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 90,4 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 58,2 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 30 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 271,7 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 116,4 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 60 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 400,3 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 533,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

- 5 mg: Gul, dragerad, oval, skårad, konvex tablett, märkt med ”SIM 5” på ena sidan.
10 mg: Ljusröd, dragerad, oval, skårad, konvex tablett, märkt med ”SIM 10” på ena sidan.
20 mg: Orange, dragerad, oval, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidorna, märkt med ”20” på ena sidan.
30 mg: Vit, dragerad, oval, skårad, konvex tablett, märkt med ”SIM 30” på ena sidan.
40 mg: Rödbrun, dragerad, oval, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidorna, märkt med ”40” på ena sidan.
60 mg: Ljusblå, dragerad, oval, skårad, konvex tablett, märkt med ”SIM 60” på ena sidan.
80 mg: Ljusgrön, dragerad, oval, skårad, konvex tablett, märkt med ”SIM 80” på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

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

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

Kardiovaskulär prevention

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Hyperkolesterolemi

Patienter bör få en kolesterolsänkande diet, som ska fortsättas under behandlingen med Lipcut. Den vanliga startdosen är 10–20 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en stor reduktion av LDL-C (mer än 45 %) kan inleda med 20–40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultat från kontrollerade kliniska studier är den rekommenderade startdosen för Lipcut 40 mg/dag på kvällen. Lipcut ska användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

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

Kardiovaskulär prevention

Vanlig dos av Lipcut är 20 till 40 mg givet som engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Behandling med läkemedel kan inledas samtidigt med diet och motion. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Annan samtidig behandling

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

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen ändring av dosen bör vara nödvändig till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) bör doser över 10 mg/dag noggrant övervägas, och om nödvändigt, implementeras med försiktighet.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

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

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

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringsätt

Lipcut är avsett för oral användning. Lipcut kan ges som engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, som kännetecknas av muskelsmärk, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärden (S-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 och/eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Som för 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 med 20 mg/dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 % (se avsnitt 4.8 och 5.1.)

Risken för myopati är högre hos patienter som behandlas med simvastatin 80 mg jämfört med andra statinbaserade behandlingar med likvärdig LDL-C-sänkande effekt. Simvastatin 80 mg bör därför endast användas hos patienter med svår hyperkolesterolemi, med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna. För patienter som tar simvastatin 80 mg och som dessutom behöver behandling med ett interagerande läkemedel bör 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 och avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (median uppföljning 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05 % hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7367) jämfört med 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 5 468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iakttagas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos 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 i 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 bör 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 bör undvikas till patienter som visar sig vara bärare av CC-genotypen. Frånvaron av denna C-allelen 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 orsaker till CK stegring förekommer eftersom detta kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (> 5 x ULN), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

Före 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, ömhet eller svaghet.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde av CK vid utgångsläget bör mätning innan behandlingsstart ske i följande situationer:

- äldre (ålder > 65 år)
- hos kvinnor
- 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 en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med en statin eller fibrat ska behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (> 5 x ULN) bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

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

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas 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 symptomen avtar och CK-värdet återgår till det normala.

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen om 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 kirurgi och när 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, läkemedel innehållande kobicistat), liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerat (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, inkluderande 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 och itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat kontraindicerat (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, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Samtidig behandling med simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) p.g.a. ökad risk för myopati och rabdomyolys. Dosen av simvastatin bör inte överskrida 10 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med andra fibrater, andra än 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 7 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 bör rådås att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

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

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

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

Patienter som 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 2-5-faldigt), kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas simvastatin 20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

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

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

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

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/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 samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

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

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) tillsammans med daptomycin. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med daptomycin, eftersom båda läkemedlen kan orsaka myopati och/eller

rabdomyolys givet som monoterapi. Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin, om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Ta del av produktresumén för daptomycin för att få ytterligare information kring den potentiella interaktionen med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning (se avsnitt 4.5.)

Leverpåverkan

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg dosen bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 80 mg dosen, samt därefter med jämna mellanrum (t ex halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iaktas för patienter som utvecklar aminotransferasförhöjningar och hos dessa patienter ska mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om aminotransnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till $3 \times \text{ULN}$ och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Notera att ALAT kan härstamma från muskel. Stigande ALAT tillsammans med CK kan därför tyda på myopati (se ovan Myopati/rabdomyolys).

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

Lipcut bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga ($< 3 \times \text{ULN}$) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående samt åtföljdes inte av några symtom och avbrytande av behandlingen behövdes således inte.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fastglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Interstitiell lungsjukdom

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för simvastatin hos patienter, 10–17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning med tonårspojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor, minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil jämfört med patienter behandlade med placebo. **Doser över 40 mg har inte studerats i denna population.** I den begränsade kontrollerade studien sågs ingen mätbar effekt på tillväxt eller sexuell mognad hos unga pojkar och flickor och ingen effekt på menstruationscykelns längd hos flickor (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1). Unga kvinnor bör få rådgivning om lämplig preventivmedelsmetod vid behandling med simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Hos patienter under 18 år har inte effekt och säkerhet studerats för behandlingsperioder längre än 48 veckor och långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Simvastatin har varken studerats hos patienter under 10 år, prepubertala barn eller hos flickor före menarche.

Hjälpämne

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

Läkemedelsinteraktioner som innebär ökad risk för myopati/rabdomyolys

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

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för simvastatin

Interaktioner via hämmare av CYP3A4

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4 substrat. Potenta hämmare av P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidigt intag av itrakonazol resulterade i mer än en 10-

faldig ökning för exponering av simvastatin syra (den aktiva beta-hydroxysyra metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra.

Kombination med itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat är kontraindicerad, liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol (se avsnitt 4.3). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) är oundviklig, ska ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingstiden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-inhibitorer: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Flukonazol

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

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Samtidig behandling med ciklosporin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC HMG-CoA-reduktashämmare, verkningsmekanismen är dock 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 vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. Samtidig behandling med danazol är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom hämning av glukoronidering av simvastatin och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig behandling med gemfibrozil är kontraindicerad.

Fusidinsyra

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

Samtidig administrering 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 även avsnitt 4.4.

Amiodaron

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

Kalciumflödeshämmare

- *Verapamil*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis till viss del på grund av hämning av CYP3A4. Simvastatindosen bör därför inte överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.

- *Diltiazem*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av diltiazem och simvastatin 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av hämning av CYP3A4. Dosen av simvastatin bör därför inte överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.

- *Amlodipin*

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

Lomitapid

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

Tikagrelor

Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ledde till en ökning av C_{max} och AUC för simvastatin om 81 % respektive 56 % och en ökning av C_{max} och AUC för simvastatinsyra med 64 % respektive 52 %, och i några enstaka fall var ökningen två- till trefaldig.

Samtidig administrering av tikagrelor och doser av simvastatin som överstiger 40 mg dagligen kan orsaka biverkningar av simvastatin och bör bedömas i förhållande till 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.

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

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

Niacin (nikotinsyra)

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

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig 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 simvastatin behandling bör därför undvikas.

Kolkicin

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

Daptomycin

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

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare kan patienter som står på långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. vid tuberkulosbehandling) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner minskade AUC för simvastatinsyra med 93 % då 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 plasmanivåer av andra läkemedel 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 jämna mellanrum under behandlingens första tid. Detta för att säkerställa att ingen signifikant

förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiderna kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas till patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av simvastatin förändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lipcut är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har inte utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för Lipcut eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skett under första trimestern, var dock incidensen 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.

Trots att det inte finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar Lipcut eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig incidensen från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med Lipcut hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Ateroskleros 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 Lipcut inte användas hos 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 modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder Lipcut inte amma sina barn (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lipcut har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man dock ta hänsyn till att sällsynta fall av yrsel rapporterats efter godkännandet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av följande biverkningar, som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännandet, är indelade baserat på utvärdering av deras incidensgrad i stora, långtids, placebokontrollerade kliniska studier bland annat HPS och 4S, 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 kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som ”sällsynta”.

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

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	Sällsynta: anemi
Immunsystemet	Mycket sällsynta: anafylaxi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta: insomni Ingen känd frekvens: depression
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta: huvudvärk, parestesier, yrsel, perifer neuropati Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga*
Ögon	Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn [#]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)
Mag-tarmkanalens sjukdomar	Sällsynta: förstoppning, buksmärtor, flatulens, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta: hepatit/gulsot Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta: klåda, hudutslag, håravfall Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoida utslag [#]
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Sällsynta: myopati**(inkluderande myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper Mycket sällsynta: muskelbristning [#] Ingen känd frekvens: tendinopati, ibland försvårad med ruptur, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)*** (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta: gynekomasti [#] Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället:	Sällsynta: asteni, överkänslighetssyndrom****
Undersökningar	Sällsynta: förhöjda serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, γ -glutamyltranspeptidas (se

	avsnitt 4.4 Leverpåverkan), förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjda serum CK-värden (se avsnitt 4.4)*****
--	---

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

**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 % jämfört med 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; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

****Ett överkänslighetssyndrom bestående av några av följande symtom har rapporterats i sällsynta fall: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

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

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Biverkningarna som tillkommit har rapporterats vid användning av ezetimib/simvastatin efter godkännandet för försäljning eller under kliniska prövningsstudier eller vid användning av någon av komponenterna enskilt efter godkännandet för försäljning.

Följande biverkningar har dessutom rapporterats med vissa statiner:

- Sömnstörningar inkluderande mardrömmar
- Sexuell dysfunktion
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos \geq 5,6 mmol/l; BMI $>$ 30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

Pediatrisk population

I en 48 veckor lång studie inkluderande barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche) 10–17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 175), var säkerhets- och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen behandlad med simvastatin jämfört med placebogruppen.

Långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Tillräckliga data rörande behandling för längre tid än ett år saknas ännu. (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1)

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

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 symptomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxysyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxy-3-metylglutaryl CoA-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-C-koncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-C samt LDL till HDL-C.

Klinisk effekt och säkerhet

Hög risk för kranskärslsjukdom (CHD) eller etablerad kranskärslsjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40–80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärslsjukdom, 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 utgångsläge hade 6793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg/dl; 5063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl; 8680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl.

Jämfört med placebo minskade behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten (1328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1507 [14,7 %] för patienter som erhållit placebo; $p = 0,0003$), på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärslsjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$ absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde inte statistisk signifikans.

Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärslshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärslsjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av

revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskulariseringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärslssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdande 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-studien) studerades effekten av simvastatin behandling på totalmortalitet hos 4 444 patienter med kranskärslssjukdom och ett utgångsvärde på totalkolesterol på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20–40 mg/dag ($n = 2221$) eller placebo ($n = 2223$) under genomsnittstiden 5,4 år. Simvastatin minskade risken för dödlighet med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärslssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kardiella dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

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

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

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

Pediatrik population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium 2 och över samt 76 flickor, minst ett år efter menarche) 10–17 år gamla (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en basal LDL-C-nivå på mellan 160 och 400 mg/dl och minst en förälder med en LDL-C-nivå över 189 mg/dl. Simvastatindosen (en gång dagligen till kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg de efterföljande 8 veckorna och därefter 40 mg. I en 24 veckors förlängningsstudie valdes 144 patienter ut för att fortsätta studien med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B signifikant. Resultaten från förlängningsstudien efter 48 veckor var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien.

Efter 24 veckors behandling, var det i medeltal uppnådda LDL-C värdet 124,9 mg/dl (intervall: 64,0-289,0 mg/dl) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 207,8 mg/dl (intervall: 128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Efter 24 veckors simvastatinbehandling (med ökande doser från 10, 20 och upp till 40 mg dagligen i 8 veckors intervall), minskade simvastatin medelvärdet av LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % ökning från baslinjen), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %), och medianvärdet av TG med 7,9 % (placebo: 3,2 %) samt ökade medelvärdet av HDL-C-nivåerna med 8,3 % (placebo: 3,6 %). De långsiktiga fördelarna med simvastatin med avseende på kardiovaskulära händelser hos barn med HeFH är okända.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simvastatin är en inaktiv lakton, som 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 målgorganet för effekt. Tillgängligheten av beta-hydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås efter ca 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 vid upprepad dosering.

Distribution:

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

Eliminering:

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

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) av 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 av simvastatinsyra, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råttan 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 för 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 80 mg:

Pregelatiniserad stärkelse
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Butylhydroxianisol (E 320)
Askorbinsyra (E 300)
Citronsyra (E 330)
Magnesiumstearat

Tablettkärna för 20 mg och 40 mg:

Pregelatiniserad stärkelse
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Butylhydroxianisol (E 320)
Citronsyra (E 330)
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Talk
Titandioxid (E 171)

Ytterligare ämnen i Lipcut 5 mg filmdragerad tablett

Gul järnoxid (E 172)

Ytterligare ämnen i Lipcut 10 mg och 20 mg filmdragerad tablett

Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

Ytterligare ämnen i Lipcut 40 mg filmdragerad tablett

Röd järnoxid (E 172)

Ytterligare ämnen i Lipcut 60 mg filmdragerad tablett

Indigokarmin, aluminiumsalt (E 132)

Ytterligare ämnen i Lipcut 80 mg filmdragerad tablett

Indigokarmin, aluminiumsalt (E 132)

Kinolingul (E 104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister

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

3 år

60 mg

2 år

Tablettburk

5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg

2 år

20 mg, 40 mg, 80 mg

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara blistren i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Tablettburk:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Blister (Al/PVC)

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 50 x 1, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Tablettburk av polyeten med skruvlock

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

60 mg

Blister (A/PVC)

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 50, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 och 100 filmdragerade tabletter

Tablettburk av polyeten med skruvlock

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 16012

10 mg: 16013

20 mg: 16014

30 mg: 16015

40 mg: 16016

60 mg: 18449

80 mg: 17353

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.06.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 11.06.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.5.2021