

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### 10 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 69,97 mg laktoosimonohydraattia yhdessä tabletissa.

#### 20 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 139,94 mg laktoosimonohydraattia yhdessä tabletissa.

#### 40 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 279,88 mg laktoosimonohydraattia yhdessä tabletissa.

#### 80 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 80 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 559,76 mg laktoosimonohydraattia yhdessä tabletissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg tabletti: Vaaleanpunertava, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu toiselle puolelle 'A' ja toiselle puolelle '01'.

20 mg tabletti: Vaaleanpunertava, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu toiselle puolelle 'A' ja toiselle puolelle '02'.

40 mg tabletti: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu toiselle puolelle 'A' ja toiselle puolelle '03'.

80 mg tabletti: Vaaleanpunainen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu toiselle puolelle 'A' ja toiselle puolelle '04'.

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

#### Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

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

### Hyperkolesterolemia

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

### Homotsygoottinen perinnällinen hyperkolesterolemia

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

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

### Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

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

### Muu samanaikainen hoito

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

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

### Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

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

Yli 10 mg:n vuorokausiannosten käyttöä on harkittava tarkkaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Jos yli 10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

#### Läkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

#### Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

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

Suositusannos on 10–40 mg vuorokaudessa ja suositeltu enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa. Annostus on yksilöllinen ja tulee säätää hoitotavoitteen mukaan noudattaen voimassaolevia lasten hoitosuosituksia (ks. kohdat 4.1 ja 5.1). Annosmuutosten välissä on aina oltava vähintään neljä viikkoa.

Kokemusta esipuberteetti-ikäisten lasten hoidosta on vain vähän.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai selvittämätön pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteasainestäjät (esim. nefinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) samanaikainen antaminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- gemfibrosiilin, siklosporiinin tai danatsolin samanaikainen antaminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- lomitapidin samanaikainen käyttö HoFH-tautia sairastavilla potilailla, joiden simvastatiiniannos ylittää 40 mg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

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

#### Myopatia/rabdomyolyyysi

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

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, myopatian tai rabdomyolyyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinia saaneen potilaan tiedot ja näistä 24 747 potilasta, (noin 60 %), oli mukana tutkimuksissa, joiden seuranta-ajan mediaani oli vähintään neljä vuotta, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg, 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 potilailla, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara, ja joilla hoitotavoitetta ei ole saavutettu pienemmällä annoksella, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi. Simvastatiinin 80 mg annosta käytäville potilailla, 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 = 7 367) ja 0,24 % kiinalaista syntyperää olevilla potilailla (n = 5 468). Vaikka ainoa tutkittu aasialaisväestö tässä kliinisessä tutkimuksessa olivat kiinalaista syntyperää olevat, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä simvastatiinia aasialaista syntyperää oleville potilailla sekä käytettävä pienintä mahdollista annosta.

#### Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

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

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinille ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH -tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (katso kohta 5.2). Genotyyppitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi harkittava, jos mahdollista, osana hyöty-riskiarviointia, ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttyttäisiin suurilta annoksilta potilailla, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Tämän geenimuodon puuttuminen genotyyppityksessä 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 5–7 päivää myöhemmin tulosten varmistamiseksi.

#### Ennen lääkityksen aloittamista

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

Lääkärin tulee määrätä statiineja varoen potilailla, joilla on rhabdomyolyyisille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa

tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (ikä yli 65 vuotta)
- naissukupuoli
- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamia lihashaittoja
- alkoholin väärinkäyttö.

Edellä mainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seurantaa 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 epäillään myopatiaa.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiiniinenaasipitoisuuden 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 nostettu 80 mg:aan (ks. kohta 5.1). Seerumin kreatiiniinenaasiarvon (CK) säännöllistä seurantaa suositellaan, sillä sen avulla voidaan tunnistaa subkliiniset tapaukset. Seurannalla ei kuitenkaan välttämättä voida estää myopatian kehittymistä.

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

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

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP450 3A4 estävien lääkkeiden (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasintäjäät [esim. nelfinaviiri], bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) sekä gemfibrosiilin, danatsolin ja siklosporiinin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee myös, jos tiettyjä simvastatiiniannoksia käytetään samanaikaisesti amiodaronin, amlodipiinin, diltiatseemin tai verapamiilin kanssa (ks. kohdat 4.3 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 CYP450 3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja

kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.2 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 rbdomyolyysin lisääntyneen riskin vuoksi simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk potilailla, jotka käyttävät simvastatiinia yhdessä muiden fibraattien (paitsi fenofibraatin) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä fenofibraattia tai niasiinia yhdessä simvastatiinin kanssa, sillä molemmat lääkkeet voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten lääkekuurojen kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rbdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihapon ja statiinien yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai -arkuutta. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 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, diltiatseemin tai verapamiilin kanssa yli 20 mg/vrk annoksina pitäisi välttää. HoFH-tautia sairastavilla potilailla simvastatiinin käyttöä lomitapidin kanssa yli 40 mg/vrk annoksina on vältettävä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan 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/rbdomyolyysia 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 ( $\geq 1$  g/vrk). Tämän vuoksi lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa 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 2 000 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 ( $\geq 1$  g/vrk) samanaikaista käyttöä ei suositella aasialaista syntyperää oleville potilaille.

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

#### 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:an, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 80 mg:aan sekä määräjain (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 alaniiniaminotransferaasi (ALAT) voi olla peräisin lihaksesta, joten ALAT- ja CK-arvojen kohoaminen voi olla merkki myopatiasta (ks. yllä *Myopatia/rabdomyolyyssi*).

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 simvastatiinihoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi. Mikäli vaihtoehtoista syytä ei löydy, simvastatiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Simvastatiinia pitäisi antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

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

#### Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria 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 (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu yksittäisiä tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Tämän merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys,

painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

#### Pediatriset potilaat

Simvastatiinin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana murrosikäisiä poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi. Simvastatiinilla hoidettujen potilaiden haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin plasebolla hoidettujen. Yli 40 mg:n annoksia ei ole tutkittu tällä potilasjoukolla. Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei havaittu nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai seksuaaliseen kypsymiseen kohdistuvia vaikutuksia, eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Murrosikäisiä tyttöjä on neuvottava käyttämään asianmukaista ehkäisymenetelmää simvastatiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Yli 48 viikkoa kestäväen hoitojakson tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla, eikä pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen tai seksuaaliseen kehittymiseen ole tietoa. Simvastatiinin käyttöä ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla potilailla, esipuberteetti-ikäisillä lapsilla eikä tytöillä, joilla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

#### Apuaineet

Simvastatin Orion tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

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

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

#### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

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



Lääkkeet, jotka lisäävät myopatia/rabdomyolyyysivaaraa	
Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet	Lääkkeen määräämisuositukset
Voimakkaat CYP 3A4:n estäjät, esim: Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa
Muut fibraatit (paitsi fenofibraatti)	Älä ylitä annosta 10 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Fusidiinihappo	Ei suositella simvastatiinihoidon kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) ( $\geq 1$ g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille
Amiodaroni Amlodipiini Diltiatseemi Verapamiili Elbasviiri Gratsopreviiri	Älä ylitä annosta 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista simvastatiinihoidon aikana

### **Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin**

#### CYP450 3A4 estäjiin liittyvät yhteisvaikutukset

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

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasinestäjien (esim. nelfinaviirin), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa, eikä myöskään gemfibrotsiilin, siklosporiinin ja danatsolin kanssa (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien CYP3A4 estäjien, kuten flukonatsolin,

verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Flukonatsoli

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

#### Siklosporiini

Myopatian ja rabdomyolyyisin vaara lisääntyy, jos simvastatiinin kanssa annetaan samanaikaisesti siklosporiinia. Siksi simvastatiinin ja siklosporiinin yhteiskäyttö 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 sytokromin P450 3A4 ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinin estymisestä.

#### Danatsoli

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

#### Gemfibrotsiili

Gemfibrotsiili lisää simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti estämällä glukuronidaatioreittejä ja/tai OATP1B1-kuljettajaproteiinia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Simvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheinen.

#### Fusidiinihappo

Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, vaara voi lisääntyä systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen vai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyisitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa. Samanaikainen yhteiskäyttö voi lisätä molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa.

Jos hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätön, simvastatiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

#### Amiodaroni

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

#### Kalsiuminestäjät

- Verapamiili: Myopatian ja rabdomyolyyisin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti verapamiilin kanssa simvastatiinia 40 mg tai 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,3-kertaiseksi, luultavasti osittain CYP3A4 estymisen vuoksi. Siksi verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.
- Diltiatseemi: Myopatian ja rabdomyolyyisin vaara lisääntyy, jos potilas saa samanaikaisesti diltiatseemin kanssa simvastatiinia 80 mg (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain CYP3A4 estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.
- Amlodipiini: Myopatian vaara on lisääntynyt potilailla, jotka saavat samanaikaisesti amlodipiinia ja simvastatiinia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen amlodipiinin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 1,6-kertaiseksi. Siksi amlodipiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk.

### Lomitapidi

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

### CYP3A4:n kohtalaiset estäjät

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan sytokromi P450 3A4:ää 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. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät

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

### Niasiini (nikotiinihappo)

Myopatiaa/rbdomyolyysia on raportoitu harvoin, kun simvastatiinia ja lipidejä muuntavia annoksia ( $\geq 1$  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 rbdomyolyysia on raportoitu kolkisiinin ja simvastatiinin samanaikaisen annostelun yhteydessä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa on suositeltavaa tarkkailla huolellisesti, jos he saavat tätä yhdistelmähoitoa.

### Rifampisiini

Koska rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusori, pitkäaikaista rifampisiinihoitoa (esim. tuberkuloosin hoitoon) samanaikaisesti simvastatiinin kanssa saavilla potilailla simvastatiini voi menettää tehonsa. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa simvastatiinihapon plasmapitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue (AUC) pieneni 93 % rifampisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

### 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. Kumariinjohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava.

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

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

##### Raskaus

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

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

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

Simvastatiinihoito tulee keskeyttää raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

##### Imetys

Simvastatiinin ja sen metaboliittien erittyemisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska simvastatiinilla saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, simvastatiinihoitoa saavat naiset eivät saa imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

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

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

Simvastatiini vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä pitäisi kuitenkin ottaa huomioon, että valmisteen kliinisessä käytössä on todettu joskus huimausta.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua

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

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

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

Veri ja imukudos	Harvinainen: Anemia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen: anafylaksi
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen: unettomuus Tuntematon: masennus
Hermosto	Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia Melko 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, alopesia Hyvin harvinainen: likenoidit lääkeainehottumat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen: myopatia** (mukaan lukien myosiitti), rabdomyolyysi, johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskramppit Hyvin harvinainen: lihasrepeämä Tuntematon: tendinopatia, myös revähtymän komplisoima, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)***
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen: gynekomastia Tuntematon: erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen: voimattomuus, yliherkkysoireyhtymä****
Tutkimukset	Harvinainen: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyli-transpeptidaasi) (ks. kohta 4.4/ Maksavaikutukset), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiinikinaasitason 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 kreatiiniinikinaasiarvo, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia ilman merkittävää tulehdusta; paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla (ks. kohta 4.4).

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

HbA1c- ja paastoverenglukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiineilla, mukaan lukien simvastatin-valmisteilla.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Muutamia yliannostustapauksia on toistaiseksi raportoitu; 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: C10AA01

#### Vaikutusmekanismi

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

Simvastatiiniin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnuttua LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiiniin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä lisäämällä LDL-reseptoreita, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannon vähenemiseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus vähenee huomattavasti simvastatiini-hoidon aikana. Lisäksi simvastatiini nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolin suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenevät.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Sepelvaltimotaudin vaara on suurentunut tai sepelvaltimotauti on todettu*

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

Simvastatiinihoito annoksena 40 mg/vrk pienensi plaseboon verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkittävästi (1 328 [12,9 %] simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1 507 [14,7 %] plaseboa saanutta potilasta,  $p = 0,0003$ ) vähentämällä sepelvaltimotautikuolemia 18 % (587 [5,7 %] vs. 707 [6,9 %],  $p = 0,0005$ ; absoluuttinen vaaran vähenemä 1,2 %). Muiden kuin verisuoniperäisten kuolemien väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Simvastatiini pienensi myös suurten sepelvaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepelvaltimotautikuolemat) vaaraa 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatiini vähensi sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteiden (kuten sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen sepelvaltimon angioplastia) tarvetta 30 % ( $p < 0,0001$ ) sekä perifeeristen ja muiden ei-koronaarisuonten revaskularisaation tarvetta 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatiini vähensi aivohalvauksen vaaraa 25 % ( $p < 0,0001$ ), mikä johtui iskeemisten aivohalvausten vähenemisestä 30 %:lla ( $p < 0,0001$ ). Diabetespotilaiden alaryhmässä simvastatiini lisäksi pienensi makrovaskulaaristen komplikaatioiden kuten perifeeristen revaskularisaatiotoimenpiteiden (leikkaus tai angioplastia), alaraaja-amputaatioiden tai säärihaavojen vaaraa 21 % ( $p = 0,0293$ ). Tapahtumien suhteellinen väheneminen oli samanlaista kaikissa tutkituissa potilaiden alaryhmissä, mukaan luettuina potilaat, joilla ei ollut koronaaritautia mutta joilla oli aivoverisuonisairaus tai perifeerinen valtimosairaus, miehet ja naiset, potilaat, jotka olivat alle tai yli 70-vuotiaita tutkimukseen tullessaan, potilaat, joilla oli tai ei ollut verenpainetauti, ja erityisesti potilaat, joiden lähtötilanteen LDL-kolesteroli oli alle 3,0 mmol/l.

Scandinavian Simvastatin Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin simvastatiinin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin simvastatiinia 4 444 sepelvaltimotautipotilaille, 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 = 2 221) tai plasebo (n = 2 223). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta (mediaani). Simvastatiini vähensi kokonaiskuolleisuuden vaaraa 30 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,3 %) ja sepelvaltimotautikuolleisuuden vaaraa 42 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,5 %). Simvastatiini vähensi myös keskeisten sydäntapahtumien (sepelvaltimotautikuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat ei-fataalit infarktit) vaaraa 34 %. Lisäksi simvastatiini vähensi 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 merkitävien verisuonitautitapahtumien ilmaantumisessa ei havaittu näiden kahden hoitoryhmän välillä: simvastatiini 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg (n = 1 477; 24,5 %; riskisuhde 0,94; 95 %:n luottamusväli (CI): 0,88–1,01. Tutkimuksen aikana ryhmien välinen absoluuttinen ero LDL-kolesterolissa oli  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Turvallisuusprofiilit olivat hoitoryhmissä samankaltaiset, mutta myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 % simvastatiiniannoksella 80 mg, kun se annoksella 20 mg 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*

Kaksoissokkoutettuun plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 175 heterotsygoottista perinnellistä hyperkolesterolemiata (HeFH) sairastavaa 10–17-vuotiasta potilasta (iän keskiarvo 14,1 vuotta), joista 99 oli poikia (puberteettikehityksen aste vähintään II Tannerin luokituksen mukaan) ja 76 tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet vähintään vuosi sitten. Potilaat satunnaistettiin saamaan simvastatiinia tai plaseboa 24 viikon ajan (perustutkimus). Tutkimuksen sisäänottokriteereinä olivat lähtötason LDL-kolesterolipitoisuus 160–400 mg/dl (4,1–10,3 mmol/l) ja vähintään toisen vanhemman LDL-kolesterolipitoisuus yli 189 mg/dl (4,8 mmol/l). Simvastatiinin annostus (kerran vuorokaudessa iltaisin) oli 10 mg ensimmäisten 8 viikon ajan, 20 mg seuraavien 8 viikon ajan ja sen jälkeen 40 mg. Tutkimusta jatkettiin vielä 24 viikon ajan 144 potilaalla, jotka saivat joko 40 mg simvastatiinia tai plaseboa.

Simvastatiini alensi merkittävästi LDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja apo B -pitoisuutta plasmassa. Jatkotutkimuksen tulokset viikolla 48 vastasivat perustutkimuksen tuloksia. 24 viikon hoidon jälkeen keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 124,9 mg/dl (3,2 mmol/l), (vaihteluväli 64,0–289,0 mg/dl [1,6–7,4 mmol/l]) simvastatiiniryhmässä (annos 40 mg) ja 207,8 mg/dl (5,3 mmol/l) (vaihteluväli 128,0–334,0 mg/dl [3,3–8,6 mmol/l]) plaseboryhmässä.

24 viikon simvastatiinihoidon jälkeen (annos 10 mg ensimmäiset 8 viikkoa, 20 mg seuraavat 8 viikkoa ja sen jälkeen 40 mg) simvastatiini alensi keskimääräistä LDL-kolesterolipitoisuutta 36,8 % (plasebo: pitoisuus nousi 1,1 % lähtötasosta), apo B -pitoisuutta 32,4 % (plasebo: 0,5 %) ja



triglyseridipitoisuuden mediaania 7,9 % (plasebo: 3,2 %), sekä nosti keskimääräistä HDL-kolesterolipitoisuutta 8,3 % (plasebo: 3,6 %). Simvastatiinihoidon pitkäaikaisia suotuisia vaikutuksia kardiovaskulaarisiin tapahtumiin heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla ei tunneta. Yli 40 mg:n vuorokausiannosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla. Lapsuudenaikaisen simvastatiinihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole osoitettu.

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

### Imeytyminen

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten metaboliittien 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 virtsaan aktiivisina metaboliitteina keskimäärin vain 0,3 %.

Simvastatiinihappo kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta.

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n substraatti.

### Erytisryhmät

#### *SLCO1B1-polymorfia*

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletitydin

##### 10 mg, 20 mg, 40 mg ja 80 mg tabletit:

askorbiinihappo (E300)  
laktoosimonohydraatti  
selluloosa, mikrokiteinen  
maissitärkkelys, esigelatinoitu  
magnesiumstearaatti  
sitruunahappomonohydraatti  
butyylihydroksianisoli (E320).

#### Kalvopäällyste

##### 10 ja 20 mg tabletit:

hydroksipropyyliselluloosa  
hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
talkki  
rautaoksidi, punainen (E172)  
rautaoksidi, keltainen (E172).

##### 40 ja 80 mg tabletit:

hydroksipropyyliselluloosa  
hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
talkki  
rautaoksidi, punainen (E172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.  
HDPE-tölkki: 2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus. Valkoinen, läpinäkymätön, pyöreä HDPE-tölkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön uurrettu polypropeenikorkki.

Pakkauskoot läpipainopakkauksille: 28 ja 98 tablettia.

Pakkauskoot HDPE-tölkeille:

Simvastatin Orion 10 mg, 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: 30, 100, 250, 500 ja 1 000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg tabl.: 21586

20 mg tabl.: 21587

40 mg tabl.: 21588

80 mg tabl.: 21589

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.7.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.7.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### 10 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 69,97 mg per tablett.

#### 20 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 139,94 mg per tablett.

#### 40 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 279,88 mg per tablett.

#### 80 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 559,76 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg tablett: ljusröd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "01" på den andra.

20 mg tablett: ljusröd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "02" på den andra.

40 mg tablett: rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "03" på den andra.

80 mg tablett: rosa, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "04" på den andra.

### 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 (tex motion eller viktminskning) är otillräcklig.

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

#### Kardiovaskulär prevention

Minskning av kardiovaskulär 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 hjärtförebyggande åtgärder (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

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

#### Hyperkolesterolemi

Patienten bör påbörja en kolesterolsänkande diet, och följa denna diet under behandlingen med simvastatin. Den vanliga startdosen är 10–20 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en stor reduktion av LDL-kolesterol nivåerna (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 dosen 40 mg/dag på kvällen. Simvastatin ska användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådana behandlingsmöjligheter 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 simvastatin är 20–40 mg/dag givet som en engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan påbörjas i samband med diet och fysisk aktivitet. Eventuella dosjusteringar bör göras som beskrivet ovan.

#### Annan samtidig behandling

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

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

#### Dosering vid njurinsufficiens

Ingen ändring av dosen är i normala fall nödvändig för patienter med måttlig njurinsufficiens.

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

#### Användning hos äldre

Ingen dosjustering behövs.

## *Pediatrik population*

### Användning hos barn och ungdomar (10-17 år)

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 en gång dagligen, varje kväll. Barn och ungdomar bör sättas på en normal kolesterolsänkande diet innan behandling med simvastatin påbörjas; och dieten bör fortgå under simvastatinbehandlingen.

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

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- aktiv leversjukdom eller oförklarliga förhöjda värden av serumtransaminas
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig administrering av 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 administrering av 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, vilket kännetecknas av muskelsmärk, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärden (CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobulinuri, och mycket sällsynt har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (dvs. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra). Detta kan delvis bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatins metabolism och/eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en klinisk prövningsdatabas där 41 413 patienter behandlades med simvastatin, hade 24 747 (närmare 60 %) inkluderats i studier med en uppföljningsmedian på minst 4 år ingick, var incidensen för myopati cirka 0,03 %, 0,08 % och 0,61 % vid doser på 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa studier övervakades patienterna noga och vissa interagerande läkemedel uteslöts.

I en klinisk studie där patienter med en sjukdomshistoria av myokardiell infarkt behandlades med 80 mg simvastatin per dag (genomsnittsuppföljning 6,7 år), var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter som behandlades med 20 mg simvastatin per dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande behandlingsår var cirka 0,1 % (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Risken för myopati är högre hos patienter som står på simvastatin 80 mg jämfört med andra statin-baserade behandlingar med liknande LDL-C-sänkande effekt. Därför bör 80 mg dosen av simvastatin endast användas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått sina behandlingsmål på lägre doser och när fördelarna förväntas

uppväga de potentiella riskerna. Hos patienter som tar simvastatin 80 mg för vilken ett interagerande läkemedel också behövs bör en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statin-baserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktioner bör 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 = 5468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iaktas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos användas.

#### Nedsatt funktion av transportproteiner

Nedsatt funktion av leverns OATP-transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för simvastatin och ökar risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan uppstå till följd av hämning genom interagerande läkemedel (t ex ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T > C genotypen.

Patienter som bär genen SLCO1B1 allel (c.521T > C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemisk exponering för simvastatin och en ökad risk för myopati. Risken för hög dos simvastatin (80 mg) relaterad myopati är cirka 1 % i allmänhet, utan genetisk testning. Baserat på resultaten av SEARCH-studien är risken för myopati inom ett år 15 % hos homozygota C-allel-bärare (även kallade CC) som behandlades med 80 mg, medan risken hos heterozygota C-allel-bärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter med den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). Om möjligt bör genotypning för förekomst av C-allelen betraktas som en del av nytta-riskbedömningen innan förskrivning av 80 mg simvastatin för enskilda patienter, för att höga doser ska kunna undvikas hos de som bär CC genotypen. Frånvaron av denna gen vid genotypning utesluter dock inte att myopati fortfarande kan förekomma.

#### Mätningar 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 efter 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

#### Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med simvastatin, eller vars simvastatindos ska höjas, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmärk, ömhet eller svaghet.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde bör CK mätas vid utgångsläget innan behandlingsstart i följande situationer:

- äldre (ålder  $\geq$  65 år)
- hos kvinnor
- nedsatt njurfunktion
- okontrollerad hypotyroidism
- ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen
- tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat
- alkoholmissbruk.

I sådana 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 fibrat eller statin 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 muskelsmär, 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 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär, trots att CK-värdet är  $< 5 \times \text{ULN}$ , bör avbrytande av behandlingen övervägas. Om myopati misstänks av andra anledningar, bör behandlingen avbrytas.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling (se avsnitt 4.8).

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

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen om 80 mg av simvastatin (se avsnitt 5.1). Regelbundna CK-mätningar rekommenderas då de kan vara användbara i identifieringen av subkliniska fall av myopati. Det finns dock inga garantier för att sådan övervakning förhindrar myopati.

Behandling med simvastatin bör tillfälligt avbrytas några dagar före omfattande elektiv kirurgi och när medicinska eller kirurgiska tillstånd som kräver omfattande behandling 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, diltiazem eller verapamil och vissa doser simvastatin (se avsnitt 4.2 och 4.5). Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering 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). På grund av den ökade risken för myopati och rabdomyolys bör dosen av simvastatin inte överstiga 10 mg dagligen hos patienter som tar simvastatin och andra fibrater förutom fenofibrat (se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av fenofibrattillsammans med simvastatin, då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. 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). Patienten bör rådats 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 övervägas från fall till fall under noggrann medicinsk övervakning.

Kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 20 mg dagligen tillsammans med amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil 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 tar andra läkemedel med en måttlig hämmande effekt på CYP3A4 samtidigt som simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin kan ha en 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 ( $\geq 1$  g dagligen) av niacin (nikotinsyra), vilka båda kan orsaka myopati då de ges ensamt.

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 ( $\geq 1$  g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande niacin noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömhet, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna.

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropiprant 2 000 mg/40 mg med modifierad frisättning. 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 ( $\geq 1$  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.

#### Leverpåverkan

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

Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg-dosen bör genomgå 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 förhöjda transaminasnivåer och hos dessa patienter ska mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om transaminasnivåerna visar tecken på att stiga, särskilt om de ökar till 3 x ULN och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Observera att ALT kan härröra från muskler, därför kan en ALT-stegring med CK indikera 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 simvastatin, avbryt omedelbart behandling. Om en alternativ etiologi inte hittas, återuppta inte behandling med simvastatin.

Produkten bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Liksom andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga (< 3 x ULN) förhöjningar av transaminaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående och åtföljdes inte av några symtom. Behandlingen behövdes således inte avbrytas.

#### 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 fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och med laborietester enligt gällande nationella föreskrifter.

#### Interstitiell lungsjukdom

Fall med interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, inkluderande simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktneigung och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

#### 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

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

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

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (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 under "Farmakokinetiska interaktioner" samt avsnitt 4.3 och 4.4). Det finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive preparat då simvastatin och fenofibrat används samtidigt. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetikdata finns inte tillgängliga för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med simvastatin givet med lipidsänkande doser ( $\geq 1$  g/dag) av niacin (nikotinsyra) (se avsnitt 4.4).

### **Farmakokinetiska interaktioner**

Rekommenderad förskrivning för interagerande läkemedel sammanfattas i tabellen nedan (ytterligare detaljer i andra delar av texten; se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner förknippade med en ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande substans	Rekommenderad förskrivning
<u>Potenta CYP3A4-hämmare,</u> t ex: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Simvastatin kontraindicerat
Övriga fibrater (förutom fenofibrat)	Överstig inte 10 mg simvastatin dagligen
Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin
Niacin (nikotinsyra) ( $\geq 1$ g/dag)	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung
Amiodaron Amlodipin	Överstig inte 20 mg simvastatin dagligen

Läkemedelsinteraktioner förknippade med en ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande substans	Rekommenderad förskrivning
Diltiazem Verapamil Elbasvir Grazoprevir	
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 40 mg simvastatin dagligen
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice när du tar simvastatin

### **Effekter av andra läkemedel på simvastatin**

#### Interaktioner via CYP3A4 inhibitorer

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P450 3A4. Potenta hämmare av CYP3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidigt intag av itraconazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxysyra-metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning i exponering av simvastatinsyra.

Kombination med itraconazol, 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, såsom 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, därför är samtidig användning av simvastatin med ciklosporin kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin ökar AUC för HMG-CoA-reduktashämmare genom en ännu inte klarlagd verkningsmekanism. Ökningen i AUC för simvastatinsyra beror troligen delvis på en hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

#### Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av simvastatin och danazol, därför är samtidig användning av simvastatin med danazol kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatinsyra, möjligen genom hämning av glukoronideringen av simvastatin och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig användning av simvastatin 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 (även 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 med simvastatin (se avsnitt 4.4). I en klinisk studie har myopati rapporterats hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron. Simvastatindosen bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron.

#### Kalciumkanalblockerare

- 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 CYP 3A4. Simvastatindosen bör därför ej 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 CYP 3A4. Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.
- Amlodipin: Patienter som behandlas med amlodipin samtidigt som simvastatin har en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av amlodipin en 1,6-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med amlodipin.

#### Lomitapid

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

#### Måttliga hämmare av CYP3A4

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

#### Hämmare av transportproteinet OATP1B1

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

#### Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

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

#### Niacin (nikotinsyra)

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser ( $\geq 1$  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 simvastatinsyra.

### Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP3A4. 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 av exponeringen. Intag av grapefruktjuice under simvastatinbehandling bör därför undvikas.

### Kolchicin

Vid samtidig administrering av kolchicin och simvastatin har myopati och rabdomyolys rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann klinisk uppföljning av dessa patienter, då de tar kombinationen, rekommenderas.

### Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare kan patienter med långvarig behandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga försökspersoner minskade AUC för simvastatinsyra med 93 % vid samtidig administrering av rifampicin.

### Effekten av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Simvastatin har ingen hämmande effekt på CYP3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4.

### 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 kumarin-antikoagulantia: 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

Simvastatin 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 missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för simvastatin 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 simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor vid kolesterolsyntes. Ateroskleros är en kronisk process, och vanligtvis bör avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet ha liten påverkan på de långtidsrisker som är

förknippade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar ska Simvastatin 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 bröstmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar av simvastatin hos barn, ska kvinnor som använder simvastatin inte amma sina barn (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

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

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

Simvastatin har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon 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, stegring av serumtransaminaser 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. Utsättningsfrekvensen 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 är rangordnade enligt följande: Mycket vanliga (≥ 1/10). Vanliga (≥ 1/100, < 1/10). Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Sällsynta (≥ 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: Insomnia Ingen känd frekvens: Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta: Huvudvärk, parestesi, 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)
Magtarmkanalen	Sällsynta: Förstoppning, magsmärtor, gasbesvär, halsbränna, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta: Hepatit/gulsot Mycket sällsynta: Fatal och icke-fatal leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta: Hudutslag, klåda, håravfall Mycket sällsynta: Läkemedelsrelaterade likenoida utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta: Myopati** (inklusive myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper Mycket sällsynta: Muskelbristning Ingen känd frekvens: Tendinopati, ibland komplicerat av senruptur, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)***
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta: Gynekomasti Ingen känd frekvens: Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta: Asteni, hypersensitivitetssyndrom****
Undersökningar	Sällsynta: Förhöjningar i serum-transaminas (alanin-aminotransferas, aspartat-aminotransferas, gamma-glutamyl-transpeptidas) (se avsnitt 4.4, Leverpåverkan), förhöjningar i alkaliskt fosfat och ökning av serum-CK-nivåer (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 statin användning, 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 inträffade myopati oftare hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg dagligen jämfört med patienter som behandlades med 20 mg dagligen (1,0 % jämfört med 0,02 %) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

\*\*\* 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, dermatomyositis, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, ESR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

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

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- sömnstörningar, inklusive mardrömmar
- sexuell dysfunktion
- diabetes Mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l; BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; 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, 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Hittills har ett fåtal fall av överdosering rapporterats; den maximala dosen som tagits är 3,6 g. Alla patienter 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 reductashämmare, ATC-kod: C10AA01

#### Verkningsmekanism

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxysyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas, (3-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 lipoprotein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av "high affinity" 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-kolesterol som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-kolesterol måttligt, samt minskar plasma-triglycerider. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- och HDL-kolesterol samt LDL- och HDL-kolesterol.

#### 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 6 793 patienter (33 %) LDL-kolesterolnivåer under 116 mg/dl (3,0 mmol/l); 5 063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl (3,0 mmol/l) och 135 mg/dl (3,5 mmol/l); 8 680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl (3,5 mmol/l).

Jämfört med placebo minskade behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten (1 328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1 507 [14,7 %] för patienter som erhölet placebo;  $p = 0,0003$ ), på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärlssjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$  absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde inte statistisk signifikans. Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärlshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom) med 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin minskade behovet av revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ( $p < 0,0001$ ) respektive 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ( $p < 0,0001$ ), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ( $p < 0,0001$ ). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskuleringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ( $p = 0,0293$ ). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärlssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid 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 simvastatinbehandling på totalmortaliteten hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom och ett utgångsvärde för totalkolesterol på 212-309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med angina pectoris eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20–40 mg/dag ( $n = 2 221$ ) eller placebo ( $n = 2 223$ ) med en medianbehandlingstid på 5,4 år. Simvastatin minskade risken för död med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för dödlighet i kranskärlssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (dödsfall p.g.a kranskärlssjukdom samt 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 statistisk 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 (major vascular events, MVE, definierat som fatal kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, behov av koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt behov av perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg ( $n = 1 553$ ; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg ( $n = 1 477$ ; 24,5 %); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88-1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna 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-kolesterol 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi som stod på simvastatin 40 mg och 80 mg, var den medianvärdet för triglyceridsänkningen 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och den genomsnittliga HDL-kolesterol ökningen var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

#### *Pediatrisk 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 (4,1 och 10,3 mmol/l) och minst en förälder med en LDL-C nivå över 189 mg/dl (4,8 mmol/l). 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 (3,2 mmol/l) (intervall: 64,0–289,0 mg/dl [1,6–7,4 mmol/l]) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 207,8 mg/dl (5,3 mmol/l) (intervall: 128,0–334,0 mg/dl [3,3–8,6 mmol/l]) i placebogrupper.

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 beta-hydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern, hastigheten av hydrolys i humanplasma är mycket långsam.

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

### Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga målorganet för effekt. Tillgängligheten av beta-hydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås cirka 1–2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födoingtag påverkar inte absorptionen.

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

### Distribution

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

### Elimination

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 utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndras i galla samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten var dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av den intravenösa dosen i urinen som hämmare.

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

### Särskilda patientgrupper

#### *SLCO1B1 polymorfism*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både 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**

#### Tabletkärna

##### 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg tabletter:

Ascorbinsyra (E300)  
Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Citronsyramonohydrat  
Butylhydroxianisol (E320).

#### Filmdragering

##### 10 mg och 20 mg tabletter

Hydroxipropylcellulosa  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172).

##### 40 mg och 80 mg tabletter

Hydroxipropylcellulosa  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Röd järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blister: 3 år.

HDPE-burk: 2 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVDC/Aluminium-blistar. Vit, ogenomskinlig, rund HDPE-burk med krage och vitt, ogenomskinligt polypropylenlock med räfflad kant.

Förpackningsstorlekar, blister: 28 och 98 tabletter.

Förpackningsstorlekar, HDPE-burk:

Simvastatin Orion 10 mg, 20 mg och 40 mg: 30, 100, 250, 500 och 1 000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

10 mg tabl.: 21586

20 mg tabl.: 21587

40 mg tabl.: 21588

80 mg tabl.: 21589

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

Datum för det första godkännandet: 3.10.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 20.7.2012

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

7.7.2020