

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simvastatin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Simvastatin Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Simvastatin Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Simvastatin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.

Simvastatin Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.

Simvastatin Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Simvastatin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää korkeintaan 68,12 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää korkeintaan 136,23 mg laktoosimonohydraattia.

Simvastatin Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää korkeintaan 272,46 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Simvastatin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, valkoisia, yhdellä puolella merkintä ”10”, toisella puolella jakoura. Tabletin mitat: noin 9 x 4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Simvastatin Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, valkoisia, yhdellä puolella merkintä ”20”, toisella puolella jakoura. Tabletin mitat: noin 11 x 5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Simvastatin Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, valkoisia, yhdeltä puolelta sileitä, toisella puolella jakoura. Tabletin mitat: noin 11 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

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

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

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Hyperkolesterolemia

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

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

Muu samanaikainen hoito

Simvastatiini on tehokas sekä yksin että yhdessä sappihappoja sitovien aineiden kanssa käytettynä. Simvastatiini pitäisi ottaa joko vähintään kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai vähintään neljä tuntia näiden jälkeen. Samanaikaisesti fibraatteja, muita kuin gemfibrotsiilia (ks. kohta 4.3) tai fenofibraattia saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiinia, verapamiilia, diltiatseemia tai elbasviiria tai gratsopreviiria sisältäviä valmisteita saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi olla yli 20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta.

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

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

Läkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille ja nuorille (10–17-vuotiaat):

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

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys simvastatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Lomitapidin samanaikainen käyttö HoFH-tautia sairastavilla potilailla, joiden simvastatiiniannos ylittää 40 mg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myopatia/rabdomyolyyysi

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

Kuten muillakin HMG-CoA–reduktaasin estäjillä, myopatian tai rabdomyolyyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisessä tutkimusaineistossa, jossa oli 41 413:n simvastatiinihoitoa saaneen potilaan tiedot ja näistä 24 747 potilasta (noin 60 %) oli mukana tutkimuksessa, joiden keskimääräinen

seuranta-aika oli vähintään neljä vuotta, myopatian ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg/vrk, 0,08 %, kun annos oli 40 mg/vrk ja 0,61 %, kun annos oli 80 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa potilaita seurattiin huolellisesti ja jotkut yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet suljettiin pois.

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

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 pienemmillä annoksilla, ja kun hoidon hyödyn oletetaan olevan mahdollisia riskejä suurempi. Simvastatiinin 80 mg annosta käyttäville potilailla, joille yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen käyttö on tarpeen, tulisi käyttää pienempää simvastatiiniannosta tai jotain muuta vaihtoehtoista statiinipohjaista hoitoa, jolla on vähemmän mahdollisia lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia (ks. alla kohta Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi ja kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

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

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

Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

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

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

Kreatiiniкинаasin määrittäminen

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

Ennen lääkityksen aloittamista

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

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

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

Edellä mainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä 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 x viitearvojen yläraja), hoitoa ei pidä aloittaa.

Lääkityksen aikana

Jos statiinilääkityksen aikana ilmenee lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia (kramppeja), potilaan CK on määritettävä. Jos arvot ovat selvästi kohonneet (> 5 x viitearvojen yläraja), eikä mittausta ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista on harkittava, vaikka CK-arvot olisivat < 5 x viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillään myopatiaa.

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

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

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

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

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

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymejä estävien lääkkeiden (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkkeet) sekä gemfibrotsiilin, siklosporiinin ja danatsolin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

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

Näin ollen, simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nefliviiri), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien CYP3A4: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 vaaran vuoksi, simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk potilailla, jotka käyttävät simvastatiinia yhdessä muiden fibraattien, paitsi fenofibraatin, kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä fenofibraattia yhdessä simvastatiinin kanssa, sillä molemmat lääkkeet voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatin Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihapon lääkeformien kanssa eikä fusidiinihappohoidon lopettamista seuraavana 7 päivänä. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiinia, on raportoitu rbdomyolyysia (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) (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, Simvastatin Krka -valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta pitää harkita vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

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

Potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti simvastatiinia, etenkin suurina annoksina, ja muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan CYP3A4:ää kohtalaisesti estävä vaikutus, voi olla lisääntynyt myopatian vaara. Annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin 2–5-kertaiseksi) kanssa, simvastatiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Tiettyjen kohtalaisten CYP3A4:n estäjien, kuten diltiatseemin kanssa, suurin suositeltu simvastatiiniannos on 20 mg (ks. kohta 4.2).

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

Myopatiaa/rabdomyolyyssia on raportoitu harvoissa tapauksissa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ja lipidejä muuntavia annoksia (vähintään 1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappo) 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 etsetimibiin 10 mg/vrk kanssa, ei saavutettu sydän- ja verisuonitapahtumiin kohdistuvaa lisähyötyä kun lääkitykseen lisättiin niasiini (nikotiinihappo) lipidejä muuntavilla annoksilla (≥ 1 g/vrk). Tämän vuoksi lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoidon aloittamista simvastatiinilla ja lipidejä muuntavilla annoksilla (vähintään 1g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältäviä valmisteita, tulee tarkkaan harkita hoidon hyödyt ja haitat sekä seurata potilasta huolellisesti lihassäryn, -arkuuden tai heikkouden varalta varsinkin hoidon ensikuukausina tai kun jommankumman lääkkeen annosta suurennetaan.

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

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

Daptomysiini

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin simvastatiinihoitoa saaneilla aikuispotilailla on esiintynyt pitkäaikaista seerumin transaminaasitasojen nousua (> 3 x viitearvojen yläraja). Kun hoito keskeytettiin tai lopetettiin, transaminaasiarvot palautuivat yleensä hitaasti hoitoa edeltäneelle tasolle.

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

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu harvoin fataaleja ja ei-fataaleja maksan vajaatoimintatapauksia statiineja, mukaan lukien simvastatiinia, käyttävillä potilailla. Mikäli vakavaa kliinisesti oireilevaa maksavauriota ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta esiintyy

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

Simvastatiinia pitäisi antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

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

Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, 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 ilmenneen yksittäisiä tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Sen merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille ja nuorille (10–17-vuotiaat)

Simvastatiinin tehoa ja turvallisuutta heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien 10–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa on tutkittu kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Siinä oli mukana murrosikäisiä poikia, joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksen mukaan, ja tyttöjä, joiden kuukautisten alkamisesta oli kulunut vähintään vuosi. Simvastatiinilla hoidettujen potilaiden kokemat haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin lumelääkettä saaneiden. Yli 40 mg:n annoksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Tässä suppeassa kontrolloidussa tutkimuksessa ei esiintynyt nuorten poikien tai tyttöjen kasvuun tai sukupuoliseen kypsymiseen kohdistuvia havaittavia vaikutuksia eikä tyttöjen kuukautiskierron pituuteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1). Murrosikäisiä tyttöjä tulee neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää simvastatiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Yli 48 viikkoa kestävä hoidojakson tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaille ei ole tutkittu, ja pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen ja seksuaaliseen kehittymiseen ei ole tietoja. Simvastatiinia ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa, esipuberteetti-ikäisten lasten hoidossa eikä tyttöjen hoidossa ennen kuukautisten alkamista.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useat mekanismit saattavat myötävaikuttaa yhteisvaikutusten syntymiseen HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Tiettyjen entsyymien (esim. CYP3A4) ja/tai kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B) toimintaa estävät lääkkeet ja rohdosvalmisteet saattavat nostaa simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja lisätä myopatian/rabdomyolyyysin riskiä.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Lääkeaine yhteisvaikutukset, jotka lisäävät myopatia/rabdomyolyyysivaaraa

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet	Lääkkeen määräämisuositukset
<i>Voimakkaat CYP3A4:n estäjät, esim.:</i> Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Bosepreviiri Telapreviiri Nefatsodoni Kobisistaatti Siklosporiini Danatsoli Gemfibrotsiili	Ei saa käyttää simvastatiinin kanssa
Muut fibraatit (paitsi fenofibraatti)	Älä ylitä annosta 10 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Fusidiinihappo	Ei suositella simvastatiinihoidon kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) (≥ 1 g/vrk)	Ei suositella käytettäväksi simvastatiinin kanssa aasialaista syntyperää oleville potilaille
Amiodaroni Amlodipiini Verapamiili	Älä ylitä annosta 20 mg simvastatiinia vuorokaudessa

Diltiatseemi Elbasviiri Gratsopreviiri	
Lomitapidi	Älä ylitä HoFH-potilailla annosta 40 mg simvastatiinia vuorokaudessa
Daptomysiini	Simvastatiinin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava daptomysiinia käyttävillä potilailla, elleivät samanaikaisen käytön hyödyt ole haittoja suuremmat (ks. kohta 4.4)
Greippimehu	Vältä greippimehun juomista simvastatiinihoidon aikana

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

CYP3A4:n inhibiittoreihin liittyvät yhteisvaikutukset

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

Simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviirin), bosepreviirin, telapreviirin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja kobisistaattia sisältävien lääkkeiden kanssa, eikä myöskään gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin kanssa (ks. kohta 4.3). Ellei vaihtoehtoa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (aineet, jotka suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaiseksi tai enemmän) käytölle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi (ja vaihtoehtoisen statiinin käyttöä on harkittava). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien CYP3A4:n inhibiittoreiden, kuten flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsoli

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

Siklosporiini

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

Danatsoli

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

Gemfibrotsiili

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

Amiodaroni

Myopatian ja rbdomyolyysin vaara lisääntyy, jos samaan aikaan simvastatiinin kanssa annetaan amiodaronia (ks. kohta 4.4). Eräissä kliinisissä tutkimuksissa myopatiaa raportoitiin esiintyneen

kuudella prosentilla potilaista, jotka saivat simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia. Simvastatiiniannos ei siksi saa ylittää 20 mg/vrk, jos potilas käyttää samanaikaisesti amiodaronia.

Kalsiuminestäjät

- *Verapamiili*

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

- *Diltiatseemi*

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

- *Amlodipiini*

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

Lomitapidi

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

Sytokromi P450 3A4:n kohtalaiset estäjät

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

Sytokromi P450 3A4:n heikot estäjät

Tikagrelori: Tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa nosti simvastatiinin C_{\max} -arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % sekä simvastatiinihapon C_{\max} -arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 % joidenkin yksittäisten nousujen ollessa 2-3-kertaisia. Tikagrelorin samanaikainen käyttö yli 40 mg:n simvastatiinin vuorokausiannoksien kanssa voi aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten vakavuus tulee punnita tarkoin hoidon mahdollisiin hyötyihin verrattuna. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuksiin plasmassa. Tikagrelorilla voi olla samanlainen vaikutus lovastatiiniin. Tikagrelorin samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella.

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 gratsopreiviiria sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa nostaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Niasiini (nikotiinihappo)

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

Fusidiinihappo

Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, riski saattaa lisääntyä statiinien ja systeemisesti annostellun fusidiinihapon samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rabdomyolyyssia (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annostellun fusidiinihapon käyttö on tarpeellista, simvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

Greippimehu

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

Kolkisiini

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

Daptomysiini

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

Rifampisiini

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

Simvastatiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

Peroraaliset antikoagulantit

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20 - 40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariiniantikoagulanttien tehoa: protrombiiniaika raportoituna INR-arvona nousi ennen hoitoa mitatusta arvosta 1,7 arvoon 1,8 tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja arvosta 2,6 arvoon 3,4 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita. INR-arvon nousua on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei 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 vasta-aiheista 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 merkittävästi 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 pitää keskeyttää raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön, on seuraavassa luokiteltu esiintymistiheyden mukaan perustuen arvioon ilmaantuvuudesta laajoissa, pitkäkestoisissa, lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien HPS- (20 536 potilasta) ja 4S- (4 444 potilasta) tutkimukset (ks. kohta 5.1). HPS-tutkimuksessa rekisteröitiin ainoastaan vakavat haittavaikutukset sekä lihassärky ja seerumin transaminaasi- ja kreatiini-kinaasitason nousu. 4S-tutkimuksessa rekisteröitiin kaikki alla mainitut haittavaikutukset. Jos näissä tutkimuksissa simvastatiinilla esiintyi haittavaikutuksia vähemmän tai yhtä paljon kuin lumelääkkeellä 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 lumelääkettä (n = 10 267). Turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset simvastatiinia

annoksena 40 mg ja lumelääkettä keskimäärin viiden vuoden ajan saaneilla potilailla. Haittavaikutuksista johtuneita keskeytyksiä oli yhtä paljon (4,8 % simvastatiinia annoksena 40 mg ja 5,1 % lumelääkettä saaneista potilaista). Myopatiaa esiintyi < 0,1 %:lla simvastatiinia annoksena 40 mg saaneista potilaista. Transaminaasien nousua (> 3 x viitearvojen ylärajan ja varmistettu uusintatestillä) esiintyi 0,21 %:lla (n = 21) simvastatiinia annoksena 40 mg ja 0,09 %:lla (n = 9) lumelääkettä saaneista potilaista.

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

Veri ja imukudos:

Harvinainen: anemia

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinainen: anafylaksia

Psyykkiset häiriöt:

Hyvin harvinainen: unettomuus

Esiintyvyys tuntematon: depressio

Hermosto:

Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

Hyvin harvinainen: muistin heikkeneminen

Esiintyvyys tuntematon: myasthenia gravis

Silmät:

Harvinainen: hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen

Esiintyvyys tuntematon: silmämyastenia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Esiintyvyys tuntematon: interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö:

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

Maksa ja sappi:

Harvinainen: maksatulehdus/keltaisuus

Hyvin harvinainen: fataali tai ei-fataali maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: ihottuma, kutina, alopesia

Hyvin harvinainen: likenoidit lääkeainehottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinainen: myopatia* (mukaan lukien myosiitti), rhabdomyolyyysi johon voi liittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit

Hyvin harvinainen: lihasrepeämä

* Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa ilmaantui yleisesti potilailla, 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).

Esiintyvyys tuntematon: akillesjänteen tulehdustila, johon joskus voi liittyä repeämä, immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)**

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

Sukupuolielimet ja rinnat:

Hyvin harvinainen: gynekomastia

Esiintyvyys tuntematon: erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Harvinainen: voimattomuus

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

Tutkimukset:

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

HbA1c- ja paastoverengluukoosipitoisuuksien nousua on raportoitu statiineilla, mukaan lukien simvastatiinilla. Kognitiivisten toimintojen heikentymistä (esimerkiksi muistin menetys, muistamattomuus, amnesia, muistin heikentyminen, sekavuus) on raportoitu harvoin markkinoilletulon jälkeen statiinien, mukaan lukien simvastatiinin, käytön yhteydessä. Tapaukset luokiteltiin yleensä ei-vakaviksi ja oireet hävisivät statiinin käytön lopettamisen jälkeen. Oireiden alkamisajankohta (1 päivä – vuosia) sekä oireiden häviämisaikajankohta (mediaani 3 viikkoa) vaihtelivat.

Lisäksi seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- seksuaalitoimintojen häiriöt
- Diabetes mellitus: esiintymistiheys on yhteydessä riskitekijöiden (paastoglukoosiarvo $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi > 30 kg/m², triglyseridiarvot koholla, anamneesissa hypertensiota) esiintymiseen potilaalla

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Heterotsygoottista perinnöllistä 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. Simvastatiini-hoitoa saavassa ryhmässä turvallisuus- ja siedettävyysosoittautui yleisesti ottaen samanlaiseksi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisvaikutuksista fyysiseen, älylliseen ja seksuaaliseen kehittymiseen ei ole tietoja. Yli vuoden kestävästä hoidosta ei tällä hetkellä ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjät
ATC-koodi: C10AA01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Sepelvaltimotaudin vaara on suurentunut tai sepelvaltimotauti on todettu

HPS-tutkimuksessa (Heart Protection Study) arvioitiin simvastatiinihoidon vaikutuksia. Tutkimukseen osallistui 20 536 potilasta (ikä 40 - 80 vuotta), joista osalla oli hyperlipidemia ja joilla oli sepelvaltimotauti, muu okklusiivinen valtimosairaus tai diabetes. Tutkimuksessa 10 269 potilasta sai simvastatiinihoitoa 40 mg/vrk ja 10 267 potilasta lumelääkettä 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 lumelääkkeeseen verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkitsevästi [1328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1507 (14,7 %) lumelääkettä saanutta potilasta, $p = 0,0003$] vähentämällä 18 %:lla sepelvaltimotautikuolemia [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 koronaaritautilia 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 verenpainetautilia, 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 sepelvaltimotautipotilaalle, joiden seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus tutkimuksen alussa oli 212 - 309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). Tässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa angina pectoris -potilaiden tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hoitona oli ruokavalio, vakiohoito ja joko simvastatiini annoksena 20 - 40 mg/vrk ($n = 2221$) tai lumelääke ($n = 2223$). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta. Simvastatiini vähensi kokonaiskuolleisuuden vaaraa 30 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,3 %) ja sepelvaltimotautikuolleisuuden vaaraa 42 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,5 %). Simvastatiini vähensi myös keskeisten sydäntapahtumien (sepelvaltimotautikuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat ei-fataalit infarktit) vaaraa 34 %. Lisäksi simvastatiini vähensi merkittävästi, 28 %, fataaleja ja ei-fataaleja aivoverenkierrotapahtumia (aivohalvaus, TIA). Ei-kardiovaskulaarikuolleisuudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä.

SEARCH-tutkimuksessa (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), johon osallistui 12 064 aiemmin sydäninfarktin sairastanutta potilasta (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). Merkittäviä eroja merkittävien verisuonitautitapahtumien ilmaantumisessa ei havaittu näiden kahden hoitoryhmän välillä; simvastatiini 20 mg ($n=1\ 553$; 25,7 %) vs. simvastatiini 80 mg ($n=1\ 477$; 24,5 %; riskisuhde 0,94; 95 % luottamusväli (CI): 0,88 - 1,01. Tutkimuksen aikana ryhmien välinen absoluuttinen ero LDL-kolesterolissa oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Turvallisuusprofiilit olivat hoitoryhmissä samankaltaiset, mutta myopatian ilmaantuvuus oli noin 1,0 % simvastatiiniannoksella 80 mg/vrk, kun se annoksella 20 mg/vrk oli 0,02 %. Noin puolet myopatiatapauksista ilmaantui ensimmäisen hoitovuoden aikana. Myopatian ilmaantuvuus seuraavien hoitovuosien aikana oli noin 0,1 %.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitu hyperlipidemia

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

Pediatriset potilaat

Lapsille ja nuorille (10–17-vuotiaat) tehdyt kliiniset tutkimukset

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Imeytyminen

Ihmisellä simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa ensikierron metabolian kierron aikana. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Simvastatiini on CYP3A4:n substratti (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 imeytyneestä, sapen mukana erittyneestä lääkkeestä ja imeytymättömästä lääkkeestä. Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %. Simvastatiini kuljetetaan aktiivisesti hepatosyyteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta.

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n substraatti.

Erityisryhmät

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 raskauden riskiin (katso kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys
Butyylihydroksianisoli (E320)
Sitruunahappo
Askorbiinihappo (E300)
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa (E460 (i))
Magnesiumstearaatti (E470b)

Päällyste:

Hypromelloosi (E464)
Talkki (E553b)
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Simvastatin Krka 10 mg, 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaukset
10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 98, 100 ja 100 x 1 tablettia

Simvastatin Krka 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Polyetyleeni (HDPE) -tablettipurkki, jossa on peukaloinnin paljastava polypropyleeni (PP) -suljin
250 tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 20074

20 mg: 20075

40 mg: 20076

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.05.2005/31.07.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Simvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Simvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.

Simvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.

Simvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt

Simvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller upp till 68,12 mg laktosmonohydrat.

Simvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller upp till 136,23 mg laktosmonohydrat.

Simvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller upp till 272,46 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Simvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter är ovala, vita, märkta "10" på den ena sidan och har en brytskåra på den andra sidan. Tablettdimensioner: cirka 9 x 4 mm. Tabletten kan delas i lika stora doser.

Simvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter är ovala, vita, märkta "20" på den ena sidan och har en brytskåra på den andra sidan. Tablettdimensioner: cirka 11 x 5 mm. Tabletten kan delas i lika stora doser.

Simvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter är runda, vita, släta på den ena sidan och har en brytskåra på den andra sidan. Tablettdimensioner: cirka 11 mm. Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

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

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

Kardiovaskulär prevention

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Hyperkolesterolemi

Patienter bör få en kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas 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-C (mer än 45 %) kan inleda med 20–40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

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

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

Kardiovaskulär prevention

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

Annan samtidig behandling

Simvastatin är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrabindande resiner. Dosering bör ske antingen > 2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av resiner. Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med fibrater, andra än gemfibrozil (se avsnitt 4.3) eller fenofibrat, bör dosen av simvastatin inte överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir bör dosen av simvastatin inte överskrida 20 mg/dag. (Se avsnitt 4.4 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

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

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

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

Oral användning. Simvastatin Krka kan ges som en engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, som kännetecknas av muskelvärk, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärden (S-CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobulinuri, och mycket sällsynt har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (dvs. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra). Detta kan delvis bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatins metabolism och/eller signalvägar för transportörer (se avsnitt 4.5).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en klinisk studiedatabas i vilken 41 413 patienter behandlats med simvastatin hade 24 747 patienter (ca 60 %) inkluderats i studier med en uppföljning i median i minst 4 år, var incidensen för myopati ca 0,03 %, 0,08 % och 0,61 % med 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa studier övervakades patienterna noga och vissa interagerande läkemedel exkluderades.

I en klinisk studie där patienter med tidigare hjärtinfarkt behandlades med simvastatin 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter med 20 mg/dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 % (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Risken för myopati är högre hos patienter som behandlas med simvastatin 80 mg jämfört med andra statinbaserade behandlingar med likvärdig LDL-C-sänkande effekt. Simvastatin 80 mg bör därför

endast användas hos patienter med svår hyperkolesterolemi, med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna. För patienter som tar simvastatin 80 mg och som dessutom behöver behandling med ett interagerande läkemedel bör en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktion användas (se nedan, Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner och avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (median uppföljning 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05 % hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7367) jämfört med 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 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.

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

Nedsatt funktion av transportproteiner

Nedsatt funktion av leverns OATP-transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för simvastatinsyra 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 genotypen SLCO1B1 c.521T>C.

Patienter som är bärare av allelen SLCO1B1 (c.521T>C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemisk exponering för simvastatinsyra och en ökad risk för myopati. Risken för hög dos simvastatin (80 mg) relaterad myopati är i allmänhet cirka 1 %, utan genetisk testning. Baserat på resultaten av SEARCH-studien är risken för myopati inom ett år 15 % hos homozygota C-allelbärare (även kallade CC) som behandlats med 80 mg, medan risken hos heterozygota C-allelbärare (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 och höga doser undvikas hos de som bär på CC-genotypen. Frånvaron av denna gen vid genotypning utesluter dock inte att myopati fortfarande kan förekomma.

Mätning av kreatinkinas

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

Före behandling

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

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

- Äldre (ålder \geq 65 år)
- Kvinnor
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoos
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen
- Tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat

- Alkoholmissbruk

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med ett fibrat eller en statin skall behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandling ej påbörjas.

Under behandlingen

Om muskelsmärk, muskelsvaghet eller kramper uppstår då patienten behandlas med en statin, bör CK värdet mätas. Om detta värde, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig kraftigt förhöjt ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymptomen 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 symptomen avtar och CK-värdet återgår till det normala.

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

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

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner (se även avsnitt 4.5)

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av simvastatin och potenta CYP 3A4-hämmare (exempelvis itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare, (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, läkemedel innehållande kobicistat) liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Följaktligen, vad gäller CYP3A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin och itrakonazol, 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). Pga. ökad risk för myopati och rabdomyolys bör dosen av simvastatin inte överskrida 10 mg per dag hos

patienter som samtidigt behandlas med andra fibrater, andra än fenofibrat. (Se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin, då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin Krka ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad fusidinsyrabehandling. 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 denna kombination (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådas 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 Krka 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, verapamil eller diltiazem bör undvikas. Hos patienter med HoFH, ska kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 40 mg dagligen tillsammans med lomitapid undvikas. (Se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Patienter som tillsammans med simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4, kan ha ökad risk för myopati. När simvastatin ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 2-5-faldigt), kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas simvastatin 20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

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

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med HMG-CoA-reduktashämmare och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra), vilka båda kan orsaka myopati då de ges 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 (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande niacin noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömhet, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoser.

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 (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

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

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid administrering av HMG-CoA reductashämmare (t.ex. simvastatin) tillsammans med daptomycin. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med daptomycin, eftersom båda läkemedlen kan orsaka myopati och/eller rabdomyolys givet som monoterapi. Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin, om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Ta del av produktresumén för daptomycin för att få ytterligare information kring den potentiella interaktionen med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning (se avsnitt 4.5).

Leverfunktionsnedsättning

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

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

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om fatal och icke-fatal leversvikt hos patienter behandlade med statiner inklusive simvastatin, rapporterats. Om allvarlig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot inträffar under behandling med 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 med andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga (< 3 x ULN) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående samt åtföljdes ej av några symptom och avbrytande av behandlingen behövdes således ej.

Diabetes mellitus

Det finns en del bevis som indikerar att statiner som grupp ökar blodglukosnivån och att de hos en del patienter med förhöjd risk att drabbas av diabetes kan orsaka en nivå av hyperglykemi där konventionell diabetesvård är lämplig. Risken kompenseras dock av minskningen av den vaskulära risken som statiner ger och därför ska risken inte vara en orsak att till att avbryta behandlingen. Riskpatienter (fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglyceridnivåer, hypertoni) ska övervakas både kliniskt och biokemiskt enligt nationella riktlinjer.

Interstitiell lungsjukdom

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

Pediatrik population

Användning hos barn och ungdomar (10–17 år)

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

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

Farmakokinetiska interaktioner

Förskrivningsrekommendationer för interagerande läkemedel sammanfattas i nedanstående tabell (ytterligare detaljer ges i texten, se även avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner i samband med ökad risk för myopati/rabdomyolys

Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
--------------------------------	--------------------------------------

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

Effekter av andra läkemedel på simvastatin

Interaktioner via CYP3A4-hämmare

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

Kombination med itrakonazol, 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, skall ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Försiktighet bör iaktas vid

kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4 inhibitorer: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Flukonazol

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

Ciklosporin

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

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin; därför är användning tillsammans 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 glukuronidering av simvastatin och/eller OATP1B1 (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig behandling med gemfibrozil är kontraindicerad.

Amiodaron

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

Kalciumflödeshämmare

- *Verapamil*

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

- *Amlodipin*

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

Lomitapid

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

Måttliga CYP3A4-hämmare

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

Svaga CYP3A4-hämmare

Tikagrelor: Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade C_{max} för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Tikagrelor kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av tikagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej.

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 (≥ 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.

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.

Om behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med simvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Se även avsnitt 4.4.

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. Intag av grapefruktjuice under simvastatinbehandling bör därför undvikas.

Kolkicin

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats vid samtidigt intag av kolkicin och simvastatin, hos patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann klinisk uppföljning av denna patientgrupp rekommenderas då de tar kombinationen.

Daptomycin

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

Rifampicin

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

Effekter 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 CYP 3A4.

Orala antikoagulantia

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerhet hos gravida kvinnor har ej fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har ej utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för 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.

Det finns inga bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig incidensen från incidensen hos normalpopulationen. Behandling med simvastatin hos gravida kvinnor kan dock minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Ateroskleros är en kronisk process, och ordinerat avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten påverkan på långtidsriskerna som är associerade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar ska simvastatin ej 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 ej är gravid (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är ej känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder simvastatin ej 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, serumtransaminasstegring samt CK. I 4S, noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som ”sällsynta”.

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

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: Mycket vanliga (> 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: insomni

Ingen känd frekvens: depression

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: huvudvärk, parestesier, yrsel, perifer neuropati

Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga

Ingen känd frekvens: myasthenia gravis

Ögon:

Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn

Ingen känd frekvens: okulär myasteni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)

Mag-tarmkanalen:

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

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit/gulsot

Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: klåda, hudutslag, håravfall

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoïda utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta: myopati* (inklusive myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper

Mycket sällsynta: muskelbristning

* I en klinisk studie inträffade myopati oftare hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg dagligen jämfört med patienter som behandlades med 20 mg dagligen (1,0 % jämfört med 0,02 %) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ingen känd frekvens: tendinopati, ibland komplicerad på grund av ruptur, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)**

** 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 kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati utan signifikant inflammation; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta: gynekomasti

Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Sällsynta: asteni

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

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjningar i serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, γ -glutamyltranspeptidas (se avsnitt 4.4 *Leverpåverkan*), förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjningar i serum CK-värden (se avsnitt 4.4).

Förhöjda värden av HbA1c och fasteserumglukos har rapporterats med statiner, inklusive simvastatin. Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om kognitiv försämring (t ex minnesförlust, glömska, amnesi, försämrat minne, förvirring) i samband med statinanvändning, inklusive simvastatin, rapporterats. Dessa fall är vanligtvis icke allvarliga och reversibla vid avbrytande av statinbehandling, med olika tid för symtomdebut (1 dag till år) och försvinnande av symtom (3 veckor i median).

Följande biverkningar har dessutom rapporterats med vissa statiner:

- sömnstörningar, inklusive mardrömmar
- nedsatt sexuell förmåga

- diabetes mellitus: Frekvensen beror på närvaro och frånvaro av riskfaktorer (fastebloodglukos \geq 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², förhöjda triglyceridnivåer, hypertoni i anamnesen)

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (10–17 år)

I en 48 veckor lång studie inkluderande barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche) 10–17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 175), var säkerhets- och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen behandlad med simvastatin jämfört med placebogruppen. Långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Tillräckliga data rörande behandling för längre tid än ett år saknas ännu (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare

ATC-kod: C10AA01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Hög risk för kranskärlssjukdom (CHD) eller etablerad kranskärlssjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40–80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärlssjukdom, andra aterosklerotiska kärlsjukdomar eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med simvastatin 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid utgångsläge hade 6 793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg/dl; 5 063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl; 8 680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl.

Jämfört med placebo minskade behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten (1328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1507 [14,7 %] för patienter som erhållit placebo; $p = 0,0003$), på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärlssjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$ absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde ej statistisk signifikans. Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärlshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärlssjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskulariseringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärlssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdande i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och noterbart de med LDL kolesterol lägre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-studien) studerades effekten av simvastatin-behandling på totalmortalitet hos 4 444 patienter med kranskärlssjukdom och ett utgångsvärde på total kolesterol på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenter studie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20–40 mg/dag ($n = 2 221$) eller placebo ($n = 2 223$) under genomsnittstiden 5,4 år. Simvastatin minskade risken för dödlighet med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärlssjukdomsrelaterad död minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kranskärlssjukdomsrelaterade dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

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

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

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

Pediatrisk population

Kliniska studier inkluderande barn och ungdomar (10–17 år)

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

Simvastatin minskade plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B signifikant. Resultaten från förlängningsstudien efter 48 veckor var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien. Efter 24 veckors behandling, var det i medeltal uppnådda LDL-C värdet 124,9 mg/dl (intervall: 64,0-289,0 mg/dl) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 207,8 mg/dl (intervall: 128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Simvastatin är en inaktiv lakton, som hydrolyseras *in vivo* till motsvarande betahydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern. Hastigheten av hydrolysis i humanplasma är mycket långsam.

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

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad första-passagemetabolism i levern. Metabolismen 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 efter ca 1–2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födointag påverkar ej absorptionen.

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

Distribution

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

Elimination

Simvastatin är ett CYP 3A4-substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa, utsöndras 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgjordes av metaboliterabsorberade läkemedelsekvivalenter som utsöndrats i galla och icke-absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av IV-dosen i urinen som hämmare. Simvastatin tas upp aktivt i hepatocyterna via OATP1B1-transportören.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende farmakodynamik, allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa utöver dem som kan förväntas utifrån den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både rått och kanin, visade simvastatin inga fostermisbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse
Butylhydroxianisol (E320)
Citronsyra
Ascorbinsyra (E300)
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa (E460 (i))
Magnesiumstearat (E470b)

Dragering:

Hypromellos (E464)
Talk (E553b)
Propylenglykol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Simvastatin Krka 10 mg, 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter
Blisterförpackningar PVC/PE/PVDC/Al
10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 98, 100 och 100 x 1 tabletter

Simvastatin Krka 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter
Polyetylen (HDPE) tablettburk med säkerhetsförseglad polypropenförslutning
250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 20074

20 mg: 20075

40 mg: 20076

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

06.05.2005/31.07.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.