

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.
Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
laktosmonohydrat

En filmdragerad tablett innehåller 70 mg laktosmonohydrat
En filmdragerad tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat
En filmdragerad tablett innehåller 280 mg laktosmonohydrat
En filmdragerad tablett innehåller 560 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Simvastatin Bluefish 10 mg tabletter:

Ljusrosa, runda och bikonvexa filmdragerade tabletter med "A"präglat på ena sidan och "01" på den andra sidan.

Simvastatin Bluefish 20 mg tabletter:

Ljusrosa, runda och bikonvexa filmdragerade tabletter med "A"präglat på ena sidan och "02" på den andra sidan.

Simvastatin Bluefish 40 mg tabletter:

Rosa, runda och bikonvexa filmdragerade tabletter med "A"präglat på ena sidan och "03" på den andra sidan.

Simvastatin Bluefish 80 mg tabletter:

Rosa, kapselformade och bikonvexa filmdragerade tabletter med "A"präglat på ena sidan och "04" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som ett tillägg till diet, när effekten av diet och andra icke-farmakologiska behandlingar (t.ex. motion, viktminskning) är otillräcklig.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) som ett tillägg till diet och andra lipidsänkande behandlingar (t.ex. LDL-afäres) eller om sådana behandlingar inte är lämpliga.

Kardiovaskulär prevention

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringsintervallet är 5–80 mg/dag av simvastatin som en oral engångsdos på kvällen. Vid behov av dosjusteringar skall dessa göras i intervall om minst 4 veckor till maximalt 80 mg/dag som en oral engångsdos på kvällen. Dosen på 80 mg rekommenderas enbart hos patienter med svår hyperkolesterolemi och med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte har uppnått sina behandlingsmål på lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hyperkolesterolemi

Patienten bör sättas på en vanlig kolesterolsänkande diet och bör fortsätta på denna diet under behandling med Simvastatin Bluefish. Den vanliga startdosen är 10–20 mg/dag som en engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en kraftig sänkning av LDL-C (mer än 45 %) kan börja med 20–40 mg/dag som engångsdos på kvällen. Vid behov bör dosjusteringar ske enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultaten av en kontrollerad klinisk studie är den rekommenderade startdosen 40 mg/dag på kvällen. Simvastatin Bluefish skall användas som ett tillägg till andra lipidsänkande behandlingar (t.ex. LDL-afäres) hos dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

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

Kardiovaskulär prevention

Den vanliga dosen Simvastatin Bluefish är 20–40 mg/dag som en engångsdos på kvällen hos patienter som löper stor risk att drabbas av kranskärslsjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan initieras samtidigt med diet och motion. Vid behov bör dosjusteringar ske enligt ovan.

Annan samtidig behandling

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

Hos patienter som samtidigt med Simvastatin Bluefish behandlas med fibrater, andra än gemfibrozil (se avsnitt 4.3) eller fenofibrat, bör dosen av Simvastatin Bluefish inte överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med Simvastatin Bluefish behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil,

diltiazem eller läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir bör dosen av Simvastatin Bluefish inte överskrida 20 mg/dag. (Se avsnitt 4.4 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Ingen ändring av dosen bör vara nödvändig hos patienter med måttlig njursvikt.

Hos patienter med grav njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) bör doser över 10 mg/dag noggrant övervägas och, om det bedöms vara nödvändigt, sättas in med försiktighet.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population

För barn och ungdomar (pojkar enligt Tannerskalan 2 och över och flickor som har haft sin menstruation i minst ett år, 10-17 år gamla) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den vanliga rekommenderade initiala dosen 10 mg som engångsdos på kvällen. Barn och ungdomar bör sättas på en kolesterolsänkande diet innan behandling med simvastatin sätts in; och dieten bör fortgå under simvastatinbehandlingen.

Det rekommenderade dosintervallet är 10-40 mg/dag; den maximala rekommenderade dosen är 40 mg/dag. Doseringen ska anpassas individuellt enligt gällande behandlingsrekommendationer för barn (se avsnitt 4.4 och 5.1). Dosjusteringar bör göras i intervall om minst 4 veckor eller oftare.

Erfarenheten av Simvastatin Bluefish givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

Oral användning. Simvastatin Bluefish kan ges som engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom eller oförklarlig ihållande ökning av serumtransaminaser.
- 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 Bluefish >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 leda till myopati, som kännetecknas av smärta, ömhet eller svaghet i musklerna i kombination med kreatinkinasvärden (CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundär till myoglobulinuri och i mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med hög 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)..

Precis som med andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosberoende. I en databas med kliniska studier med 41 413 patienter behandlade med simvastatin, 24 747 (cirka 60 %) inkluderats i studier med en uppföljning i median i minst 4 år, incidensen av myopati var cirka

0,03 %, 0,08 % och 0,61 % vid doserna 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa studier kontrollerades patienterna noggrant 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 Bluefish 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 (uppföljning i genomsnitt 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05% hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7367) jämfört med 0,24% hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 5468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iaktas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos användas.

Nedsatt funktion av transportproteiner

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

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

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning eller vid förekomst av en rimlig, alternativ orsak till CK-ökningen eftersom detta kan göra det svårt att tolka resultatet. Om CK-värdet är signifikant förhöjt vid utgångsläget (> 5 x ULN), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar senare för att bekräfta resultatet.

Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med simvastatin, eller vars simvastatindos ökas, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera all oförklarlig värk, ömhet eller svaghet i musklerna.

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

- Äldre patienter (≥65 år)

- Hos kvinnor
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyroidism
- Personlig anamnes eller familjeanamnes på ärftlig muskelsjukdom
- Tidigare muskeltoxicitet med en statin eller en fibrat
- Alkoholmissbruk

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandlingen ställas mot den eventuella risken, och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare har drabbats av muskelbesvär vid behandling med en fibrat eller en statin, bör behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Vid signifikant förhöjt CK-värde vid utgångsläget ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandling inte påbörjas.

Under behandling

Om värk, svaghet eller kramper i musklerna uppkommer när patienten behandlas med en statin bör CK-värdet mätas. Om värdet, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig vara signifikant förhöjt ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymtomen är svåra och orsakar svåra dagliga besvär, trots att CK-värdet är $< 5 \times \text{ULN}$ bör behandlingsavbrott övervägas. Om myopati misstänks av någon annan anledning, bör behandlingen avbrytas.

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

Om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala, kan återinsättning av statinen eller behandling med en ny statin med lägsta dos och under noggrann övervakning övervägas.

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.

Behandlingen med simvastatin bör avbrytas tillfälligt i några dagar före omfattande kirurgi och vid uppkomst av större medicinska eller kirurgiska tillstånd.

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

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av simvastatin och potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, läkemedel innehållande kobicistat), liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Följaktligen, vad gäller CYP3A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin och itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste ett tillfälligt uppehåll i behandling 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 kontraindicerad (se avsnitt 4.3) p g a ökad risk för myopati och rabdomyolys. Dosen av simvastatin bör inte överstiga 10 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med andra fibrater, andra än fenofibrat. (Se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin, då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten bör 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 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 vid terapeutiska doser, kan ha ökad risk för myopati. När simvastatin ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 2-5-faldigt), kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas simvastatin 20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

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

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

I en klinisk studie (uppföljning i genomsnitt 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 bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömhet, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna.

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24% hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropiprant 2000 mg/40 mg med modifierad frisättning. Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati är högre hos patienter med kinesiskt ursprung än hos

patienter med icke-kinesiskt ursprung, rekommenderas inte samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

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

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) tillsammans med daptomycin. Försiktighet bör iakttas 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 Zocord hos patienter som tar daptomycin, om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken. Ta del av produktresumén för daptomycin för att få ytterligare information kring den potentiella interaktionen med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning. (Se avsnitt 4.5.)

Leverpåverkan

I kliniska studier har kvarstående ökning (till >3 x ULN) av serumtransaminaser inträffat hos ett fåtal vuxna patienter som fått simvastatin. När simvastatinbehandlingen avbröts eller avslutades hos dessa patienter återgick transaminasnivåerna vanligtvis långsamt till nivåerna före behandlingen.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till dosen 80 mg bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till dosen på 80 mg samt därefter med jämna mellanrum (t ex halvårsvis) under det första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter som utvecklar förhöjda serumtransaminaser serum, och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om transaminasnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till 3 x ULN och är ihållande, 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 Bluefish, avbryt omedelbart behandlingen. Om en alternativ etiologi inte hittas, återuppta inte behandling med Simvastatin Bluefish.

Läkemedlet bör användas med försiktighet hos patienter med högt alkoholintag.

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel har måttliga (< 3 x ULN) förhöjningar av serumtransaminaser rapporterats efter behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter att behandlingen med simvastatin inletts, var ofta övergående och åtföljdes inte av några symtom och behandlingen behövde inte avbrytas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, inklusive simvastatin, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Tillstånd kan inkludera dyspné, torr hosta och försämring av det allmänna hälsotillståndet (svaghet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom ska behandlingen med statiner avslutas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effektivitet av simvastatin hos patienter i åldern 10-17 år som har heterozygot familjär hyperkolestrolemi har utvärderats i kontrollerade kliniska studier hos pojkar på Tannerskalan klass 2 och högre och hos flickor som har haft sin menstruation i minst ett år. Patienter som behandlas med simvastatin har en negativ erfarenhets profil som är lik den för patienter som fick placebo. För doser över 40 mg har inte studerats i denna grupp. I denna begränsade kontrollerade studie, upptäcktes det inga effekter på tillväxt eller sexuell mognad hos unga pojkar eller unga flickor, inga effekter på menstruationscykelns längd upptäcktes inte (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1). Unga kvinnor bör konsulteras för lämpligt preventivmedel under behandlingen av simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). För patienter i åldern <18 år, har effektiviteten och säkerheten för behandlingsperioder på >48 veckor inte studerats och lång-tids effekt på den psykiska, intellektuella och sexuella mognaden är inte känd. Simvastatin har inte studerats på patienter yngre än 10 år inte heller på barn innan puberteten och inte på flickor som inte har fått sin menstruation.

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

Hjälpämnen

Produkten innehåller laktos. Patienter med sällsynta hereditära problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Interaktionsstudier har bara 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, som leder till förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se Farmakokinetiska interaktioner nedan och avsnitten 4.3 och 4.4). När simvastatin och fenofibrat används samtidigt, finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive preparat. Tillräckliga farmakovigilansdata och farmakokinetiska data saknas för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig användning av simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Förskrivningsrekommendationer för interagerande läkemedel sammanfattas i tabellen nedan (mer information finns i texten samt under avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner med ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
Potenta CYP3A4-hämmare: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteashämmare (t ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicerat tillsammans med simvastatin
Andra fibrater (förutom fenofibrat)	Överskrid inte 10 mg simvastatin dagligen
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 dagligen
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 40 mg simvastatin dagligen
Ribociklib	Samtidig administrering ska undvikas
Palbociklib	Samtidig administrering rekommenderas inte
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 vid intag av simvastatin

Effekter av andra läkemedel på simvastatin

Interaktioner med CYP3A4-hämmare

Simvastatin är ett substrat av cytokrom P450 3A4. Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka den HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten 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. Samtidig administrering av itrakonazol ledde till en mer än 10-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxisyra-metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning av exponeringen för 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 oundvikligt, ska ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av

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

Flukonazol

Sällsynta fall av rabdomyolys kopplat till samtidig administrering av simvastatin och flukonazol har rapporterats (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 4.2 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare, även om verkningsmekanismen inte är helt klarlagd. Ökningen av AUC för simvastatinsyra tros delvis bero på hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil

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

Fusidinsyra

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

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

Amiodaron

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

Kalciumflödeshämmare

- *Verapamil*
Risken för myopati och rabdomyolys är förhöjd vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie ledde samtidig administrering av verapamil till en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, till viss del troligen på grund av hämning av CYP3A4. Simvastatindosen bör därför inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.
- *Diltiazem*
Risken för myopati och rabdomyolys är förhöjd 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. Simvastatindosen bör därför inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.
- *Amlodipin*
Patienter med samtidig behandling med amlodipin och simvastatin har en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag amlodipin en 1,6-faldig ökning av

exponeringen av simvastatinsyra. Simvastatindosen 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).

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/dag) av niacin (nikotinsyra). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidig administrering av en engångsdos av 2 g nikotinsyra med förlängd frisättning och 20 mg simvastatin i en måttlig ökning av AUC för simvastatin och simvastatinsyra och av $C_{\max}$ för plasmakoncentrationen av simvastatinsyra.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P4503A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin ledde till en 7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen ledde till en 1,9-faldig ökning. Intag av grapefruktjuice under simvastatin behandling bör därför undvikas.

Kolkicin

Det har rapporterats om myopati och rabdomyolys vid samtidig administrering av kolkicin och simvastatin hos patienter med njursvikt. Noggrann klinisk övervakning av patienter som tar denna kombination rekommenderas.

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 potent CYP3A4-inducerare kan patienter som undergår en långtidsbehandling (t ex. för behandling av tuberkulos) med rifampicin uppleva en minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga, under samtidig användning av rifampicin minskade arean av kurvan för plasmakoncentration (AUC) för simvastatin syra med 93 %.

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Simvastatin har ingen hämmande effekt på cytokrom P450 CYP3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 3A4.

Orala antikoagulantia

I två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på patienter med hyperkolesterolemi, visade simvastatin 20-40 mg/dag en lätt förstärkt effekt av kumarinantikoagulantia: protrombintiden,

redovisad som INR (International Normalized Ratio), 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-värden har rapporterats. Hos patienter som tar kumarinantikoagulantia bör protrombintiden bestämmas innan simvastatinbehandlingen påbörjas och tillräckligt ofta under behandlingens första tid 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 hos patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av simvastatin förändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändringar av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Simvastatin Bluefish är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerheten hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med simvastatin har utförts på gravida kvinnor. Det finns sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter som exponerades för simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare under första trimestern, var dock incidensen medfödda missbildningar jämförbar med den som ses hos normalpopulationen. Mot denna bakgrundsincidens var antalet graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Trots att det inte finns belägg för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar Simvastatin Bluefish eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från den som observerats hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Ateroskleros är en kronisk process, och avbrott av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten påverkan på de långtidsrisker som förknippas med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar bör Simvastatin Bluefish inte användas hos kvinnor som är gravida, försöker bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Simvastatin Bluefish bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder simvastatin inte amma sina barn (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekterna av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråtta (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 har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av följande biverkningar, som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännandet för försäljning, är indelade efter en utvärdering av deras incidensgrad i stora, långvariga, placebokontrollerade kliniska studier, bland annat HPS och 4S med 20 536 respektive 4 444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS noterades endast allvarliga biverkningar samt myalgi, ökning av serumtransaminaser och 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 spontant rapporterade händelser, har dessa biverkningar kategoriserats som "sällsynta".

I HPS (se avsnitt 5.1) som omfattade 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 under i genomsnitt 5 år av studien. Avbrottsfrekvenserna 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 bekräftad genom upprepat provtagning) förekom 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 klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: anemi

Immunsystemet

Mycket sällsynt: anafylaxi

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: insomnia

Ingen känd frekvens: depression

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: huvudvärk, parestesi, yrsel, perifer neuropati

Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga

Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis

Ögon

Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit/gulsot

Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: klåda, hudutslag, håravfall

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoida utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: myopati* (inkluderande myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursjukdom (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper.

Mycket sällsynta: muskelbristning

Ingen känd frekvens: tendinopati, ibland försvårad med ruptur, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)**

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

** Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt 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, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Undersökningar:

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

Förhöjda värden av HbA1c och fasteserumglukos har rapporterats med statiner, inklusive Simvastatin Bluefish. 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 för vissa statiner:

- Sömnsvårigheter, inklusive mardrömmar
- Sexuella störningar
- Diabetes Mellitus: Frekvensen beror på närvaro eller frånvaro av riskfaktorer (fastebloodglukos $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², höjda triglycerider, anamnes med hypertension).

Pediatrik population

I en 48 veckor lång studie på barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor som har haft sin menstruation i minst ett år) 10-17 år med heterozygot familjär hyperkolestrolemi (n=175), var säkerheten och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen som behandlades 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare
ATC-kod: C10A A01

Verkningsmekanism

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

Simvastatin har visat sig minska både normala och förhöjda LDL-C-koncentrationer. LDL bildas från VLDL (very low density protein) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL-receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan omfatta både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, som leder till minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt vid behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasmatriglycerider. Som 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 fastställd kranskärlssjukdom

I HPS-studien (Heart Protection Study) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40–80 år), med eller utan hyperlipidemi och med kranskärlssjukdom, annan artärsjukdom eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med simvastatin 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid utgångsläget hade 6 793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg/dl; 5063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl och 8680 patienter (42 %) hade nivåer över 135 mg/dl.

Jämfört med placebo minskade behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant den totala mortaliteten (1328 [12,9%] för simvastatinbehandlade patienter mot 1507 [14,7%] för patienter som fått placebo; $p = 0,0003$), på grund av en minskning på 18 % av dödligheten i kranskärlssjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde inte statistisk signifikans. Simvastatin minskade också risken för stora koronara händelser (ett sammansatt resultatmått bestod av icke-dödlig MI eller dödsfall i CHD med 27 % ($p < 0,0001$)). Simvastatin minskade behovet av koronara revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskuliseringsingrepp 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 ($p < 0,0001$). I undergruppen av patienter med diabetes minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskuliseringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de undergrupper av patienter som studerats, inklusive patienter utan kranskärlssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, patienter som vid inträdet i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni samt anmärkningsvärt nog de med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l vid inklusion.

I 4S-studien (Scandinavian Simvastatin Survival Study) studerades effekten av simvastatinbehandling på total mortalitet hos 4 444 patienter med kranskärslssjukdom och ett utgångsvärde på totalcholesterol på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med angina eller tidigare myokardinfarkt (MI) 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 dödsfall med 30 % (absolut riskreduktion 3,3 %). Risken för dödsfall till följd av kranskärslssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärslshändelser (dödsfall till följd av kranskärslssjukdom samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal myokardinfarkt) 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 Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) utvärderades behandlingseffekten av simvastatin 80 mg jämfört med 20 mg (uppföljning i median 6,7 år) på allvarliga vaskulära händelser (definierat som fatal kranskärslssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskuleringsingrepp, 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 händelse mellan de 2 grupperna: simvastatin 20 mg (n=1553; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg (n=1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88-1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna var genomgående under studien $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienter med simvastatin 80 mg jämfört med 0,02 % hos patienter med simvastatin 20 mg. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

I studier som jämförde effekt och säkerhet för simvastatin 10, 20, 30, 40 och 80 mg dagligen hos patienter med hyperkolesterolemi var de genomsnittliga sänkningarna 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 de genomsnittliga triglyceridsänkningarna 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och de genomsnittliga HDL-C ökningarna 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrik population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerskalan II och över och 76 flickor som hade haft sin menstruation i minst ett år) 10-17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (heFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudie). Studien krävde en baseline LDL-C-nivå mellan 160 och 400 mg/dl och åtminstone en förälder med en LDL-C-nivå på >189 mg/dl. Doseringen av simvastatin (en gång dagligen på kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg för nästkommande 8 veckor och efter det 40 mg. I en förlängd studie på 24 veckor valde 144 patienter att fortsätta behandling och fick 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade markant plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B. Resultatet från den förlängda studien på 48 veckor var jämförbart med de resultat som observerades i grundstudien. Efter 24 veckors behandling var det uppnådda medelvärdet av LDL-C 124,9 mg/dl (intervall: 64,0-289,0 mg/dl) hos den gruppen som fick simvastatin, jämfört med 207,8 mg/dl (intervall: 128,0-334,0 mg/dl) hos gruppen som fick placebo.

Efter en simvastatinbehandling på 24 veckor (med doser som ökade från 10, 20 och upp till 40 mg dagligen i 8 veckors intervaller), minskade simvastatin medelvärdet av LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % ökning från baslinjen), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) och medianen för TG-nivåerna med 7,9 % (placebo: 3,2 %) samt ökade medelvärdet av HDL-C-nivåerna med 8,3 % (placebo: 3,6 %). Vilka långtidsfördelar simvastatin har på det kardiovaskulära tillståndet hos barn med heFH är inte känt.

Säkerheten och effekten av doser som är högre än 40 mg dagligen har inte studerats hos barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Långtidseffekten av behandling med simvastatin under barndomen för att reducera sjuklighet och dödlighet i vuxen ålder har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

De farmakokinetiska egenskaperna har evaluerats hos vuxna. Farmakokinetiska data hos barn och ungdomar finns inte tillgänglig.

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och genomgår omfattande första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. Levern är det primära verkningsstället för den aktiva formen. Tillgängligheten av betahydroxysyran i systemcirkulationen efter en oral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration av aktiva hämmare uppnås cirka 1–2 timmar efter administrering av simvastatin. Samtidigt födointag påverkar inte absorptionen.

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

Distribution

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

Eliminering

Simvastatin är ett CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatinets huvudsakliga metaboliter i human plasma är betahydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en oral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndras 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Den mängd som återfinns i faeces utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndrats i galla samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av betahydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades bara 0,3 % av den intravenösa dosen i urin som hämmare.

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna via OATP1B1-transportören.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

SLCO1B1 polymorfism

Bärare av SLCO1B1 genallelen c.521T>C har lägre OATP1B1-aktivitet. Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för den huvudsakliga aktiva metaboliten simvastatinsyra är 120 % hos heterozygota bärare (CT) av C allelen och 221% hos homozygota (CC) bärare jämfört med patienter med den vanligast 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 simvastatinsyra, vilket kan leda till ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik visar upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid maximalt tolererade doser hos både råttor och kanin visade simvastatin inga fostermissbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Butylhydroxianisol (E320)
Askorbinsyra (E300)
Citronsyramonohydrat (E330)
Mikrokristallin cellulosa (E460a)
Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470B)

Dragering:

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa (E464)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b).
Gul järnoxid (E172) - (för 10/20 mg)
Röd järnoxid (E172) - (för 10/20/40/80 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

10 mg och 80 mg: 5 år
20 mg och 40 mg: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/PE/PVdC/aluminiumblister med 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg:26677
20 mg:26678
40 mg: 26679
80 mg:26680

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-10-31
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-18