

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Simvastatin Brown 10 mg, filmdragerade tabletter
Simvastatin Brown 20 mg, filmdragerade tabletter
Simvastatin Brown 40 mg, filmdragerade tabletter
Simvastatin Brown 80 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Simvastatin Brown 10 mg:
1 filmdragerad tablett innehåller simvastatin 10 mg

Simvastatin Brown 20 mg:
1 filmdragerad tablett innehåller simvastatin 20 mg

Simvastatin Brown 40 mg:
1 filmdragerad tablett innehåller simvastatin 40 mg

Simvastatin Brown 80 mg:
1 filmdragerad tablett innehåller simvastatin 80 mg

Mängden laktos** i Simvastatin Brown 10 mg tablett är 73,48 mg, Simvastatin Brown 20 mg tablett 146,96 mg, Simvastatin Brown 40 mg tablett 293,92 mg och Simvastatin Brown 80 mg tablett 587,84 mg.

**Kvaliteten har anpassats baserat på den faktiska styrkan och vatteninnehållet i simvastatin för att upprätthålla en konstant vikt på tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, avlånga, bikonvexa, filmdragerade tabletter med skåra på en sida, märkta med "10", "20", "40" eller "80" på den skårade sidan och med "SVT" på motstående sida.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

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

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) som tillägg till diet och annan lipid-sänkande 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 korrigering av andra riskfaktorer och annan kardioprotektiv terapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringsintervallet är 5-80 mg/dag av Simvastatin givet oralt som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras i intervall om minst 4 veckor till som mest 80 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Dosen om 80 mg rekommenderas enbart till patienter med svår hyperkolesterolemi och med hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått sina behandlingsmål på lägre doser och när 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 för simvastatin 40 mg/dag på kvällen. Simvastatin ska användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

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

Kardiovaskulär prevention

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

Annan samtidig behandling

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 tar amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir i kombination med simvastatin bör simvastatindosen inte överstiga 20 mg dagligen. (Se avsnitt 4.4 och 4.5.)

Nedsatt njurfunktion

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

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

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

För barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche, 10-17 år gamla) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade initiala dosen

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

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

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

Oral användning. Simvastatin kan ges som engångsdos på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1..
- Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjda aminotransferaser av okänd genes.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) (t.ex. 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 med doser av simvastatin > 40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Myopati/rabdomyolys

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

Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en klinisk prövningsdatabas där 41 413 patienter behandlades med simvastatin, varav 24 747 (ungefär 60 %) deltog i studier med en medianuppföljning om minst 4 år, var incidensen av myopati ungefär 0,03 %, 0,08 % och 0,61 % vid 20, 40 respektive 80 mg dagligen.

I dessa studier följdes patienterna noga och vissa interagerande läkemedel hade exkluderats.

I en klinisk studie av patienter med en tidigare historia av myokardinfarkt som behandlades med simvastatin 80 mg/dag (medianuppföljningstid 6,7 år), var incidensen för myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % för patienter på 20 mg/dag. Cirka hälften av dessa fall av myopati inträffade under det

första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var 0,1 %. (Se avsnitt 4.8 och 5.1.)

Risken för myopati är större hos patienter som står på simvastatin 80 mg jämfört med andra statinbaserade behandlingar med liknande LDL-C-sänkande effekt. Därför bör 80-mg simvastatin endast ges till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer, och som inte har uppnått sina behandlingsmål med lägre doser, samt när fördelarna förväntas uppväga de potentiella riskerna. För patienter som tar simvastatin 80 mg och som också kräver ett interaktivt läkemedel, bör en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statin-baserad behandling med lägre risk för läkemedelsinteraktioner ges (se nedan Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner samt avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie som involverade patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom, behandlades de med simvastatin 40 mg/dag (uppföljningsmedian 3,9 år). Incidensen av myopati var cirka 0,05 % för icke-kinesiska patienter (n = 7367) jämfört med 0,24 % för kinesiska patienter (n = 5468). Då den enda asiatiska befolkningen som deltog i denna studie var kineser, bör försiktighet iakttas vid förskrivning av simvastatin till asiatiska patienter och den lägsta nödvändiga dosen bör användas.

Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör inte ske efter ansträngande träning eller när andra orsaker till CK stegring förekommer eftersom detta kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 muskelsmär, ömhet eller svaghet.

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

- Äldre (ålder ≥ 65 år).
- Hos Kvinnor.
- Nedsatt njurfunktion.
- Okontrollerad hypotyroidism.
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen.
- Tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat.
- Alkoholmissbruk.

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med en statin eller fibrat 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 inte påbörjas.

Under behandlingen

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

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

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

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen om 80 mg (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 itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon läkemedel innehållande kobicistat), liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol. Användning av dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Risken för myopati och rabdomyolys ökar även vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil 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 CYP3 A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin och itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehåller 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 iakttas vid samtidig behandling med simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Samtidig behandling med simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). p g a ökad risk för myopati och rabdomyolys. Dosen av simvastatin bör inte överskrida 10 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med andra fibrater, andra än fenofibrat. (Se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iakttas 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 rådask att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återinsättas 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- till 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 BCRP (bröstcancerresistent protein). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t.ex. elbasvir och grazoprevir) kan leda till förhöjda plasmakoncentration 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 av HMG-CoA-reduktashämmare och lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra), vilka båda kan orsaka myopati när 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 bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter, 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 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 interaktion med HMG-CoA-reduktashämmare (t. ex. simvastatin) och för ytterligare vägledning gällande övervakning. (Se avsnitt 4.5.)

Leverpåverkan

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg dosen bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 80 mg dosen, samt därefter med jämna mellanrum (t ex halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iakttas för patienter som utvecklar aminotransferasförhöjningar och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent.

Om transaminasnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till $3 \times \text{ULN}$ och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Notera att ALAT kan härstamma från musklerna. Stigande ALAT i tillsammans med CK (kreatinkinas) 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 ($< 3 \times \text{ULN}$) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående samt åtföljdes inte av några symtom och avbrytande av behandlingen behövdes således inte.

Myasthenia Gravis och Okulär myasteni

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

Hjälpämnen

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga former av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Interstitiell lungsjukdom

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för simvastatin hos patienter, 10-17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning med tonårspojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor, minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil jämfört med patienter behandlade med

placebo. **Doser över 40 mg har inte studerats i denna population.** I den begränsade kontrollerade studien sågs ingen mätbar effekt på tillväxt eller sexuell mognad hos unga pojkar och flickor och ingen effekt på menstruationscykelns längd hos flickor. (Se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1). Unga kvinnor bör få rådgivning om lämplig preventivmedelsmetod vid behandling med simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Hos patienter under 18 år har inte effekt och säkerhet studerats för behandlingsperioder längre än 48 veckor och långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Simvastatin har varken studerats hos patienter under 10 år, prepubertala barn eller hos flickor före menarche.

Nedsatt funktion av transportproteiner

Nedsatt funktion av hepatiska OATP transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för simvastatinsyra och öka 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 är bärare av SLCO1B1 allel (c.521T>C), som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein, har ökad systemisk exponering för simvastatinsyra och 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-allel-bärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter med den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). Om möjligt bör genotypning för förekomst av C-allelen betraktas som en del av nyttariskbedömningen 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flera olika mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG Co-A-reduktashämmare. Läkemedel och örtbaserade produkter som hämmar vissa enzymer (t. ex. CYP3A4) och/eller signalvägar för transportörer (t. ex. OATP1B) kan öka plasmakoncentrationerna av simvastatin och simvastatinsyra och kan leda till en ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Läs förskrivningsinformationen för alla samtidigt använda läkemedel för ytterligare information om deras potentiella interaktioner med simvastatin och/eller potentialen för enzym- eller transportörförändringar och möjliga justeringar av doser 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 4.2 och 4.4). Då simvastatin och fenofibrat används samtidigt, finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive preparat. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetiska data finns inte för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med simvastatin då det har samadministrerats med lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

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

Läkemedelsinteraktioner associerade med ökad risk för myopati/rabdomyolys

Interagerande läkemedel	Förskrivningsrekommendationer
<i>Potentia CYP3A4 hämmare:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol, flukonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV proteashämmare (t ex nelfinavir) Nefazodon Vorikonazol Boceprevir Telaprevir Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicerat tillsammans med simvastatin
Andra fibrater (utom fenofibrat)	Överstig inte 10 mg simvastatin dagligen
Fucidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin
Niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dygn)	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Överstig inte 20 mg simvastatin dagligen
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)
Tikagrelor	Doser högre än 40 mg simvastatin dagligen rekommenderas inte
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice under simvastatinbehandling
Palbociklib	Samtidig administrering rekommenderas inte
Ribociklib	Samtidig administrering bör undvikas

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för simvastatin

Interaktioner via CYP3A4

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4 substrat. Potenta hämmare av cytokrom 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 itraconazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir), boceprevir, telaprevir och nefazodon läkemedel som innehåller kobicistat. Samtidigt intag av itraconazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxysyra-metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra.

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

Flukonazol

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

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av cyklosporin med simvastatin, därför är användande med ciklosporin kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC HMG-CoA-reduktashämmare, verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Ökningen i AUC för simvastatinsyra beror troligen delvis på hämning av CYP 3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom hämning av glukuronidering 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 samtidig administrering av systemisk fusidinsyra med statiner. Mekanismen för denna interaktion (om det är farmakodynamiska eller farmakokinetiska eller båda) är ännu okänd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som har fått denna kombination. Samtidig administrering av denna kombination kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av båda läkemedlen.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig bör simvastatin-behandlingen avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra. **Se även avsnitt 4.4.**

Amiodaron

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering 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. Därför bör dosen av simvastatin inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron.

Kalciumantagonister

- *Verapamil*

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en klinisk studie resulterade samtidigt intag av verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av en delvis hämning av CYP3A4. Därför bör dosen av simvastatin inte överstiga 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 överstiga 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 administrering av lomitapid och simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4). För patienter med HoFH får dosen av simvastatin inte överstiga 40 mg dagligen om de 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 administrering 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 ökad plasmakoncentration 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 simvastatin.

Tikagrelor:

Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och C_{max} för simvastatinsyra ökade med 64 % och AUC med 52 %, med en del enstaka 2- till 3-faldiga öknningar. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin med doser överstigande 40 mg dagligen kan orsaka biverkningar av simvastatin och bör vägas mot potentiella fördelar. Simvastatin har ingen effekt på plasmanivåer av tikagrelor. Samtidig behandling med tikagrelor och simvastatin i doser som överstiger 40 mg rekommenderas inte.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning. Intag av grapefruktjuice under simvastatin behandling bör därför undvikas.

Kolkicin

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

Daptomycin

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

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare kan patienter som står på långtidsbehandling med rifampicin (t ex vid tuberkulosbehandling) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska försökspersoner minskade AUC för simvastatinsyra med 93% då rifampicin gavs samtidigt.

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

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

Orala antikoagulantia

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

Om dosen av simvastatin förändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerheten hos gravida kvinnor har inte fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har inte utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skett under första trimestern, var dock incidensen medfödda missbildningar jämförbar med den som ses hos normalpopulationen. Mot denna bakgrundsincidens var detta antal graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Trots att det inte finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig incidensen från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen.

Arterioskleros 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 bör simvastatin inte användas hos kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin 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 modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i modersmjölk 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 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 noterades enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, transaminasstegring samt CK. I 4S, noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som "sällsynta".

I HPS (se avsnitt 5.1) som involverade 20 536 patienter behandlade med simvastatin 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patienter behandlade med simvastatin 40 mg och patienter behandlade med placebo över i genomsnitt 5 år av studien.

Avbrytandefrekvensen på grund av biverkningar var jämförbar (4,8 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg jämfört med 5,1 % hos patienter behandlade med placebo). Incidensen av myopati var < 0,1 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg. Förhöjda transaminaser (> 3 x ULN bekräftat genom upprepat test) uppträdde hos 0,21 % (n = 21) av patienterna som behandlades med simvastatin 40 mg jämfört med 0,09 % (n = 9) av patienterna som behandlades med placebo.

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: Mycket vanliga (> 1/10), Vanliga ($\geq$ 1/100, < 1/10), Mindre vanliga ($\geq$ 1/1000, < 1/100), Sällsynta ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000), Mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: anemi

Immunsystemet

Mycket sällsynta: anafylaxi

Psykiska störningar:

Mycket sällsynta: insomnia

Ingen känd frekvens: depression

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: huvudvärk, parestesier, yrsel, perifer neuropati

Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga

Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis

Ögon:

Sällsynta: dimsyn, synnedsättning

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4)

Mag-tarmkanalens sjukdomar:

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

Lever- och gallvägar:

Sällsynta: hepatit/gulsot

Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: hudutslag, klåda, håravfall

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade lichenoida utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

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

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

Mycket sällsynta: muskelbristningar

Ingen känd frekvens: tendinopati, ibland försvårad med 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, förhöjda 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 (klasseffekter):

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

Pediatrisk population

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

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 symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktas hämmare
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 HMGCoA-reduktas (3 hydroxy-3 metylglutaryl CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMGCoA till mevalonat, ett hastighetsbestämmande steg tidigt i kolesterolsyntesen.

Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-C koncentrationer. LDL bildas från very low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd.

Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-C samt LDL till HDL-C.

Klinisk effekt och säkerhet

Hög risk för kranskärslssjukdom (CHD) eller etablerad kranskärslssjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40-80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärslssjukdom, andra aterosklerotiska kärlsjukdomar eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med simvastatin 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid utgångsläge hade 6793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg/dl; 5063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl (3,0 mmol/l) och 135 mg/dl; 8680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl (3,5 mmol/l).

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

Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärslshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärslssjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av 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 ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskuleringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärslssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdande i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och noterbart de med LDL kolesterol lägre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-studien) studerades effekten av simvastatin behandling på totalmortalitet hos 4 444 patienter med kranskärslssjukdom och ett utgångsvärde på totalkolesterol på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade

multicenterstudie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen simvastatin 20-40 mg/dag (n = 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 kranskärslssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kardiella dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

I ”Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine” (SEARCH) utvärderade behandlingseffekten av simvastatin 80 mg jämfört med 20 mg (uppföljning i median 6,7 år) på allvarliga vaskulära händelser (definierat som fatal kranskärslssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88 till 1,01). Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna under studiens gång var $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likartad mellan 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 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, 30, 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

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 4,1 och 10,3 mmol/l och minst en förälder med en LDL-C nivå över 4,8 mmol/l. Simvastatindosen (en gång dagligen till kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg de efterföljande 8 veckorna och därefter 40 mg. I en 24 veckors förlängningsstudie valdes 144 patienter ut för att fortsätta studien med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B signifikant. Resultaten från förlängningsstudien efter 48 veckor var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien. Efter 24 veckors behandling, var det i medeltal uppnådda LDL-C värdet 3,2 mmol/l (intervall: 1,6-7,4 mmol/l) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 5,3 mmol/l (intervall: 3,3-8,6 mmol/l) i placebogruppen.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga 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 inte absorptionen.

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

Distribution

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

Eliminering

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 utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndrats i galla och icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av iv-dosen i urinen som hämmare.

Simvastatin tas upp aktivt i levercellerna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

SLCO1B1 Polymorfism

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepade dos toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råttan och kanin, visade simvastatin inga fostermissbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Laktos, vattenfri

Cellulosa, mikrokristallin

Pregelatiniserad majsstärkelse

Butylhydroxianisol

Magnesiumstearat

Talk

Filmdragering:

Hydroxipropylcellulosa

Hypromellos

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackningar (PVC/ PE/PVDC/A1)

Förpackningsstorlek: Tryckförpackningar om 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Brown & Burk IR Limited

22 Northumberland Road,

Ballsbridge, Dublin 4,

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Simvastatin Brown 10 mg, filmdragerade tabletter: 24123
Simvastatin Brown 20 mg, filmdragerade tabletter: 24124
Simvastatin Brown 40 mg, filmdragerade tabletter: 24125
Simvastatin Brown 80 mg, filmdragerade tabletter: 24126

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-05-16/2012-07-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-08