

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simvastatin Hexal 80 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg simvastatin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 561,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Oval, lysegrønn filmdrasjert, konveks tablett med delestrek. Merket SIM 80 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Behandling av primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi, som tillegg til diett, når det ikke oppnås tilstrekkelig effekt ved kosthold og annen ikke-farmakologisk behandling (f.eks. trening, vektreduksjon).

Behandling av homozygot familær hyperkolesterolemi (HoFH) som tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) eller hvis slik behandling er uegnet.

Kardiovaskulær profylakse

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller diabetes mellitus, med enten normalt eller forhøyet kolesterolnivå, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer og annen kardioprotektiv behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringsområdet er simvastatin 5-80 mg/dag gitt oralt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen bør ikke foretas oftere enn hver 4. uke. Maksimal anbefalt dose er 80 mg/dag, gitt som en enkeltdose om kvelden. Dosering på 80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi, med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lave doser og når fordelene oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hyperkolesterolemi

Pasienten bør settes på standard kolesterolsenkende diett, og bør fortsette med denne dietten under behandling med simvastatin. Vanlig startdose er 10-20 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. For

pasienter som trenger større reduksjon i LDL-kolesterol (mer enn 45 %), kan startdosen være 20-40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen foretas som beskrevet ovenfor.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefalt startdose er simvastatin 40 mg/dag gitt om kvelden basert på resultatene av en kontrollert klinisk studie. Simvastatin gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) til disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er mulig.

Dosen med simvastatin må ikke overstige 40 mg/dag hos pasienter som tar lomitapid sammen med simvastatin (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Kardiovaskulær profylakse

Vanlig dose simvastatin er 20 til 40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden til pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom (CHD, med eller uten hyperlipidemi). Behandling med legemiddel kan startes samtidig med diett og trening. Eventuell dosejustering foretas som beskrevet ovenfor.

Dosering sammen med andre legemidler

Simvastatin er effektiv alene eller i kombinasjon med gallesyrebindere (resiner). Dosering foretas enten >2 timer før eller >4 timer etter administrasjon av resiner.

Hos pasienter som behandles med fibrater, bortsett fra gemfibrosil (se pkt. 4.3) eller fenofibrat, sammen med simvastatin, bør dosen med simvastatin ikke overskride 10 mg/dag. Hos pasienter som behandles med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir sammen med simvastatin, bør dosen med simvastatin ikke overskride 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon vil vanligvis ikke være nødvendig. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min.) bør behov for doser over 10 mg/dag vurderes nøye og, hvis nødvendig, institueres med forsiktighet.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Hos barn og ungdom (gutter i Tanner-stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche 10-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er vanlig startdose 10 mg én gang daglig om kvelden anbefalt. Barn og ungdom bør settes på en standard kolesterolsenkende diett før behandling med simvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandlingen med simvastatin.

Anbefalt doseringsområde er 10-40 mg/dag. Maksimal anbefalt dose er 40 mg/dag. Dosen bør tilpasses i henhold til anbefalt mål for behandlingen hos barn (se pkt. 4.4 og 5.1). Eventuelle justeringer bør foretas med 4 ukers intervall eller mer.

Erfaring med simvastatin hos barn før puberteten er begrenset.

Administrasjonsmåte

Simvastatin Hexal er til oral bruk. Simvastatin Hexal kan gis som enkeltdose om kvelden.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv leversykdom eller vedvarende økning i serumtransaminaser av ukjent årsak.

- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig inntak av potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) (f.eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av gemfibrosil, ciklosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av lomitapid og høyere doser enn 40 mg simvastatin hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myopati/Rabdomyolyse

Som andre HMG-CoA-reduktasehemmere kan simvastatin i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-CK)-verdier mer enn 10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan enkelte ganger vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobiniuri, og dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Risikoen for myopati øker med høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma (dvs. forhøyede plasmanivåer av simvastatin og simvastatinsyre), som delvis kan skyldes interagerende legemidler som interfererer med simvastatinmetabolismen og/eller reaksjonsveier for transportører (se pkt. 4.5).

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere er risikoen for myopati/rabdomyolyse doserelatert. I en klinisk studiedatabase hvor 41 413 pasienter ble behandlet med simvastatin, hvor 24 747 (ca. 60 %) som var med i studien ble i gjennomsnitt fulgt opp i minst 4 år, var insidensen av myopati ca. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved bruk av henholdsvis 20, 40 og 80 mg/dag. Pasientene ble nøye overvåket og noen interagerende legemidler ble ekskludert.

I en klinisk studie hvor pasienter med tidligere hjerteinfarkt ble behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gjennomsnittlig oppfølgingstid på 6,7 år), var insidensen av myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter behandlet med 20 mg/dag. Ca. halvparten av disse tilfellene av myopati forekom i løpet av det første året med behandling. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende år med behandling var ca. 0,1 % (se pkt. 4.8 og 5.1).

Risikoen for myopati er større hos pasienter som bruker simvastatin 80 mg sammenlignet med andre statinbaserte behandlinger med lik LDL-C-reduserende effekt. Derfor bør simvastatin 80 mg bare brukes av pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålet med lavere doser, og når fordelene forventes å oppveie den potensielle risikoen. Pasienter som bruker simvastatin 80 mg og som må ta et legemiddel som fører til interaksjoner, bør ta en lavere dose simvastatin eller et alternativt statinbasert regime med mindre potensielle legemiddelinteraksjoner (se under *Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler* og pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

I en klinisk studie der pasienter med en høy risiko for kardiovaskulær sykdom ble behandlet med 40 mg simvastatin daglig (median oppfølging i 3,9 år) var forekomsten av myopati ca. 0,05 % for ikke-kinesiske pasienter (n = 7367) sammenlignet med 0,24 % for kinesiske pasienter (n = 5468). Selv om den eneste asiatiske populasjonen som ble vurdert i studien var kinesisk, bør forsiktighet utvises når simvastatin blir forskrevet til asiatiske pasienter og minste nødvendige dose bør brukes.

Redusert aktivitet av transportproteiner

Redusert aktivitet av leverspesifikke opptakstransportører (organiske aniontransporterende polypeptider, OATP) kan gi høyere systemisk eksponering av simvastatin og øke risikoen for myopati og rabdomyolyse. Redusert transportaktivitet kan oppstå som følge av interagerende legemidler med hemmende effekt (f.eks. ciklosporin) eller hos pasienter med genotype SLCO1B1 c.521T>C.

Pasienter som er bærere av genvariant SLCO1B1 (c.521T>C) som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har en høyere systemisk eksponering av simvastatin og økt risiko for myopati. Risikoen for simvastatinrelatert myopati ved behandling med høydose (80 mg) er vanligvis på rundt 1 %, uten gentesting. Basert på resultatene fra SEARCH-studien, har bærere av homozygot allel C (også kalt CC) som behandles med 80 mg en risiko på 15 % for å få myopati i løpet av ett år, mens risikoen for bærere av heterozygot allel C (CT) er 1,5 %. Tilsvarende er risikoen 0,3 % hos pasienter med den vanligste genotypen (TT) (se pkt. 5.2). Dersom det er mulig bør gentesting, for å avklare tilstedeværelsen av C-allelet, vurderes som en del av nytte/risiko-vurderingen før forskrivning av 80 mg simvastatin til enkeltpasienter. Høye doser bør unngås hos de som er bærere av genotype CC. Fravær av dette genet ved gentesting utelukker imidlertid ikke risikoen for at myopati likevel kan forekomme.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (S-CK) bør ikke måles rett etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til S-CK-økning, da dette kan vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Hvis S-CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger øvre normalgrense), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandling

Alle pasienter som starter behandling med simvastatin, eller som får økt dosen av simvastatin, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør S-CK måles før behandlingen starter i følgende tilfeller:

- Eldre (≥ 65 år)
- Kvinner
- Nyresvikt
- Ukontrollert hypothyreose
- Tidligere erkjent eller familiær arvelig muskelsykdom
- Tidligere muskelpåvirkning med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk.

I slike tilfeller må risikoen ved behandlingen veies opp mot mulige fordeler, og klinisk overvåking anbefales. Dersom pasienten tidligere har opplevd muskelsykdom under behandling med et fibrat eller et statin, bør behandling med en annen substans innenfor samme klasse kun initieres med forsiktighet. Ved signifikant forhøyet S-CK før behandling ($>5 \times \text{ULN}$), bør behandlingen ikke startes.

Under behandling

Dersom muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling med et statin, bør S-CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet ($>5 \times \text{ULN}$) uten at det er utført kraftig fysisk aktivitet, skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv om S-CK-nivåene er $<5 \times \text{ULN}$, kan det vurderes å avbryte behandlingen. Ved mistanke om myopati av annen årsak skal behandlingen avbrytes.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatininkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen (se pkt. 4.8).

Dersom symptomene går tilbake og S-CK-nivåene blir normale igjen, kan gjenoppstart med statinet eller ny behandling med et annet statin overveies, med laveste dose og tett oppfølging.

Høyere hyppighet av myopati har blitt observert hos pasienter titrert opp til dosen 80 mg (se pkt. 5.1). Periodiske S-CK målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati.

Behandling med simvastatin skal avbrytes midlertidig noen få dager før større kirurgiske inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår.

Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av legemiddelinteraksjoner (se også pkt. 4.5)

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av simvastatin og potente hemmere av CYP3A4 (som itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, legemidler som inneholder kobicistat), gemfibrozil, ciklosporin og danazol. Bruk av disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3). Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker også ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ved noen doser av simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Hos pasienter med HoFH kan risikoen øke ved samtidig bruk av lomitapid og simvastatin.

Derfor er bruk av simvastatin sammen med CYP3A4-hemmerne itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås, må simvastatin seponeres (og bruk av et annet statin vurderes) mens behandlingen med disse legemidlene pågår. Dessuten må forsiktighet utvises når simvastatin kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig inntak av grapefruktjuice og simvastatin bør unngås.

Samtidig bruk av simvastatin og gemfibrozil er kontraindisert (se pkt. 4.3). På grunn av økt risiko for myopati og rabdomyolyse bør ikke simvastatindosen overskride 10 mg daglig hos pasienter som samtidig bruker andre fibrater unntatt fenofibrat (se pkt. 4.2 og 4.5). Forsiktighet utvises når fenofibrat forskrives sammen med simvastatin, da begge substansene kan gi myopati når de brukes alene.

Simvastatin må ikke administreres samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter hvor bruken av systemisk fusidinsyre vurderes som viktig, må statinbehandling avsluttes mens behandlingen med fusidinsyre pågår. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen (se pkt. 4.5). Pasienter må oppfordres til å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandlingen kan gjenopptas 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

Under spesielle omstendigheter der forlenget behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig administrasjon av simvastatin og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle og under nøye medisinsk overvåking.

Kombinasjon av simvastatin i høyere doser enn 20 mg daglig sammen med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bør unngås. Kombinasjon av simvastatin ved høyere doser enn 40 mg daglig sammen med lomitapid må unngås hos pasienter med HoFH. (Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Pasienter som bruker andre legemidler, som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4, samtidig med simvastatin kan ha en økt risiko for myopati spesielt ved høye doser av simvastatin. Når simvastatin brukes samtidig med en moderat hemmer av CYP3A4 (legemidler som øker AUC ca. 2-5 ganger), kan dosejustering

av simvastatin være nødvendig. For noen moderate CYP3A4-hemmere f.eks. diltiazem, anbefales en maksimumsdose på 20 mg simvastatin (se pkt. 4.2).

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig bruk av legemidler som er hemmere av BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati. Avhengig av forskrevet dose skal dosejustering av simvastatin derfor vurderes. Samtidig bruk av elbasvir og grazoprevir med simvastatin er ikke undersøkt, **men dosen med simvastatin må ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir** (se pkt. 4.5).

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med bruk av HMG-CoA-reduktasehemmere samtidig med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre, som begge kan forårsake myopati når de gis alene.

I en klinisk studie (median oppfølging i 3,9 år), som inkluderte pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom og med godt kontrollert nivå av LDL-kolesterol, der de fikk 40 mg simvastatin daglig med eller uten 10 mg ezetimib, var det ingen økt fordel på kardiovaskulære resultater dersom man la til lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med nikotinsyre. Derfor bør leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre nøye overveie fordeler og risiko og bør nøye monitorere pasientene for eventuelle tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen av legemidlene økes.

I denne studien var i tillegg forekomsten av myopati ca. 0,24 % for kinesiske pasienter som fikk simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg sammenlignet med 1,24 % for kinesiske pasienter som fikk simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg behandlet samtidig med nikotinsyre/laropiprant 2000 mg/40 mg tabletter med modifisert frisetting. Selv om den eneste asiatiske populasjonen som ble vurdert i studien var kinesisk, fordi forekomst av myopati er høyere hos kinesiske enn hos ikke-kinesiske pasienter, er samtidig administrering av simvastatin med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) med nikotinsyre ikke anbefalt til asiatiske pasienter.

Acipimoks er strukturelt beslektet med nikotinsyre. Selv om acipimoks ikke ble undersøkt kan risikoen for muskelrelaterte toksiske effekter være tilsvarende som for nikotinsyre.

Daptomycin

Tilfeller av myopati og/eller rabdomyolyse er rapportert med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin) når de ble gitt samtidig med daptomycin. Forsiktighet bør utvises når HMG-CoA-reduktasehemmere forskrives sammen med daptomycin, da begge midler kan forårsake myopati og/eller rabdomyolyse når de gis alene. Det bør vurderes å seponere Simvastatin Hexal midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen. Se preparatomtalen for daptomycin for å få mer informasjon om denne potensielle interaksjonen med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin) og for ytterligere råd vedrørende overvåkning (se pkt. 4.5).

Myasthenia gravis/okulær myasteni

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Simvastatin Hexal skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Hepatiske effekter

I kliniske studier er det sett vedvarende økning i serum transaminaser (til $>3 \times \text{ULN}$) hos enkelte voksne pasienter som fikk simvastatin. Verdiene ble vanligvis langsomt normalisert ved midlertidig avbrudd eller seponering av simvastatin.

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver før behandlingen starter og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter som titreres opp til 80 mg dose, bør få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 80 mg dosen og deretter periodisk (f.eks. hvert halvår) det første behandlingsåret. Spesiell oppmerksomhet må utvises hos pasienter som utvikler økning i serum transaminaser. Hos disse pasientene må målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til 3 x ULN og vedvarer, må simvastatin seponeres. Legg merke til at ALT kan strømme ut fra muskler. Derfor kan økende ALT med CK indikere myopati (se over *Myopati/Rabdomyolyse*).

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt hos pasienter som bruker statiner, inkludert simvastatin. Hvis alvorlig leverskade med kliniske symptomer og/eller hyperbilirubinemi eller gulsott oppstår under behandling med simvastatin, avbrytes behandlingen omgående. Hvis en alternativ etiologi ikke er funnet, ikke fortsett med simvastatin.

Preparatet må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol. Som for andre lipidsenkende midler er moderat økning i serum transaminaser (<3 x ULN) rapportert ved behandling med simvastatin. Disse endringene opptrådte kort tid etter oppstart med simvastatinbehandling, var ofte forbigående, var ikke knyttet til andre symptomer, og det var ikke nødvendig å avbryte behandlingen.

Diabetes mellitus

Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir, derfor bør ikke dette være grunnlag for å stanse behandlingen. Pasienter i risikozonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert i forbindelse med noen statiner inkludert simvastatin spesielt etter langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomene kan f.eks. være dyspné, ikke-produktiv hoste og forverring av generell helse (fatigue, vekttap og feber). Hvis man mistenker at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom bør statinbehandlingen avsluttes.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av simvastatin hos pasienter 10-17 år med heterozygot familiær hyper-kolesterolemi har blitt evaluert i en kontrollert klinisk studie hos unge gutter i Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche. Pasienter som ble behandlet med simvastatin hadde en bivirkningsprofil generelt lik pasienter som ble behandlet med placebo. **Doser større enn 40 mg har ikke blitt undersøkt i disse populasjonene.** I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen synlig effekt på vekst eller seksuell modning hos unge gutter eller jenter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1). Unge jenter bør rådes til å bruke egnet prevensjonsmiddel under behandling med simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.6). Hos pasienter < 18 år har sikkerhet og effekt ikke blitt undersøkt for behandlings-perioder > 48 uker, og langtidseffekt på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ikke kjent. Simvastatin har ikke blitt undersøkt hos pasienter yngre enn 10 år, barn før puberteten eller jenter før menarche.

Hjelpestoffer

Dette produktet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere mekanismer kan bidra til potensielle interaksjoner med HMG-CoA-reduktasehemmere. Legemidler eller urtepreparater som hemmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller reaksjonsveier for transportører (f.eks. OATP1B) kan øke plasmakonsentrasjonene av simvastatin og simvastatinsyre, og kan føre til økt risiko for myopati/rabdomyolyse.

Sjekk preparatomtalen for alle samtidig brukte legemidler for å skaffe ytterligere informasjon om potensielle interaksjoner med simvastatin og/eller potensialet for enzym- eller transportørforandringer og mulige tilpasninger av dose og behandlingsregime.

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Interaksjoner med lipidsenkende legemidler som kan gi myopati når de gis alene

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, øker ved samtidig behandling med fibrater. I tillegg er det en farmakokinetisk interaksjon med gemfibrosil som fører til økt plasmanivå av simvastatin (se nedenfor *Farmakokinetiske interaksjoner* og pkt. 4.3 og 4.4). Ved samtidig inntak av simvastatin og fenofibrat er det ikke vist at risikoen for myopati er større enn summen av individuell risiko for hver substans. Tilstrekkelige bivirkningsdata og farmakokinetiske data er ikke tilgjengelig for andre fibrater. Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for substanser som gir interaksjoner med simvastatin, er oppsummert i tabellen nedenfor (ytterligere detaljer er gitt i teksten, se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Legemiddelinteraksjoner som er forbundet med økt risiko for myopati/rabdomyolyse

Substanser som kan gi interaksjon	Forskrivningsanbefalinger
<i>Potente CYP3A4-hemmere f.eks.</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindisert i kombinasjon med simvastatin
Andre fibrater (unntatt fenofibrat)	Ikke overskrid 10 mg simvastatin daglig
Fusidinsyre	Anbefales ikke med simvastatin
Nikotinsyre (≥ 1 g/dag)	For asiatiske pasienter: ikke anbefalt sammen med simvastatin

Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Ikke overskrid 20 mg simvastatin daglig
Lomitapid	For pasienter med HoFH, ikke overskrid 40 mg simvastatin daglig
Daptomycin	Det bør vurderes å seponere simvastatin midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen (se pkt. 4.4)
Tikagrelor	Høyere doser enn 40 mg simvastatin daglig er ikke anbefalt
Grapefruktjuice	Unngå grapefruktjuice under behandlingen med simvastatin.

Andre legemidlers effekt på simvastatin

Interaksjoner som involverer CYP3A4-hemmere

Simvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4. Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rabdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet i plasma ved behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat. Samtidig behandling med itraconazol førte til mer enn 10 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre (den aktive betahydroksysyre-metabolitten). Telitromycin førte til en 11 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre.

Kombinasjon med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, legemidler som inneholder kobicistat, gemfibrosil, ciklosporin og danazol er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås, må simvastatin seponeres (og bruk av et alternativt statin vurderes) så lenge behandlingen varer. Forsiktighet utvises når simvastatin kombineres med andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol eller verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Flukonazol

Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved samtidig bruk av simvastatin og flukonazol (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Risikoen for myopati/rabdomyolyse øker ved samtidig inntak av ciklosporin og simvastatin. Derfor er bruk sammen med ciklosporin kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men ciklosporin øker AUC for HMG-CoA reduktasehemmere. Det antas at ciklosporin øker AUC for simvastatin delvis ved å hemme CYP3A4 og/eller OATP1B1.

Danazol

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig inntak av danazol og simvastatin. Derfor er samtidig bruk av danazol kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil øker AUC for simvastatinsyre 1,9 ganger, antakelig på grunn av hemming av omdannelsen via glukuronisering og/eller OATP1B1 (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk av gemfibrosil er kontraindisert.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse kan forøkes ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge) er ennå ukjent. Det er rapportert tilfeller av rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utgang) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen. Bruk av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner av begge legemidlene.

Dersom bruken av systemisk fusidinsyre er nødvendig, må behandling med simvastatin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4.**

Amiodaron

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved bruk av amiodaron sammen med simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie var myopati rapportert hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg og amiodaron. Derfor bør dosen av simvastatin ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amiodaron.

Kalsiumkanalblokkere

- *Verapamil*
Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved bruk av verapamil sammen med simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med verapamil til en 2,3 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med verapamil.
- *Diltiazem*
Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med diltiazem til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 40 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med diltiazem.
- *Amlodipin*
Pasienter som får behandling med amlodipin og simvastatin har en økt risiko for myopati. I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med amlodipin til en 1,6 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amlodipin.

Lomitapid

Risiko for myopati og rabdomyolyse kan være økt ved samtidig bruk av lomitapid og simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosen med simvastatin må derfor ikke overskride 40 mg daglig hos pasienter med HoFH som får samtidig behandling med lomitapid.

Moderate hemmere av CYP3A4

Pasienter som bruker andre legemidler, som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4, samtidig med simvastatin kan ha en økt risiko for myopati spesielt ved høye doser av simvastatin (se pkt. 4.4).

Hemmere av transportprotein OATP1B1

Simvastatinsyre er et substrat av transportproteinet OATP1B1. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer transportproteinet OATP1B1 kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatinsyre og økt risiko for myopati (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Hemmere av brystkreftresistensprotein (BCRP)

Samtidig bruk av legemidler som hemmer BCRP, inkludert legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir, kan medføre økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nikotinsyre

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre. I en farmakokinetisk studie resulterte samtidig bruk av en enkeltdose på 2 g nikotinsyre som depotformulering og simvastatin 20 mg i en beskjeden økning i AUC for simvastatin og simvastatinsyre og i $C_{\max}$ av plasmakonsentrasjonen av simvastatinsyre.

Tikagrelor

Samtidig administrering av tikagrelor og simvastatin økte $C_{\max}$ og AUC for simvastatin med henholdsvis 81% og 56%, og det økte $C_{\max}$ og AUC for simvastatinsyre med henholdsvis 64% og 52%, med noen individuelle økninger på 2-3 ganger. Samtidig administrering av tikagrelor og simvastatin i doser høyere enn 40 mg daglig kan forårsake bivirkninger av simvastatin og bør veies mot potensiell nytte. Simvastatin hadde ikke effekt på plasmanivåene til tikagrelor. Samtidig bruk av tikagrelor og simvastatin i doser høyere enn 40 mg daglig er ikke anbefalt.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer CYP3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (mer enn 1 liter daglig) og simvastatin førte til 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med simvastatin bør derfor unngås.

Kolkisin

Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rabdomyolyse rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tett klinisk overvåking av slike pasienter som tar denne kombinasjonen er anbefalt.

Daptomycin

Risikoen for myopati og/eller rabdomyolyse kan øke ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.4).

Rifampicin

Da rifampicin er en potent CYP3A4-induser kan pasienter som gjennomgår langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling av tuberkulose) oppleve redusert effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie med normale frivillige var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) redusert med 93 % for simvastatinsyre ved samtidig bruk med rifampicin.

Effekter av simvastatin på farmakokinetikken til andre legemidler

Simvastatin har ingen hemmende effekt på CYP3A4. Det forventes derfor ikke at simvastatin vil påvirke plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via CYP3A4.

Orale antikoagulantia

I to kliniske studier, den ene med friske frivillige og den andre med pasienter med hyperkolesterolemi, førte simvastatin 20-40 mg daglig til en moderat forsterket effekt av kumarin-antikoagulantia: Protrombintiden, angitt som International Normalized Ratio (INR), økte fra et utgangspunkt på 1,7 til 1,8 i studien med friske frivillige og fra 2,6 til 3,4 i studien med pasienter. Svært sjeldne tilfeller av økning i INR er rapportert. Hos pasienter som tar kumarin-antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før simvastatinbehandlingen startes og ofte nok i løpet av den tidlige behandlingsfasen til å sikre at protrombintiden ikke endres signifikant. Når en stabil protrombintid er dokumentert, kan protrombintiden måles ved de intervallene som vanligvis anbefales for pasienter som behandles med kumarin-antikoagulantia. Dersom simvastatindosen endres eller seponeres, må samme prosedyre gjentas. Behandling med simvastatin er ikke knyttet til blødninger eller endring i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Simvastatin er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Sikkerheten hos gravide kvinner er ikke fastlagt. Det har ikke vært utført kliniske studier med simvastatin hos gravide kvinner. Det er rapportert sjeldne tilfeller av medfødte skader etter intrauterin eksponering med HMG-CoA-reduktasehemmere. I en analyse av omtrent 200 graviditeter som ble fulgt prospektivt etter eksponering for simvastatin eller annen nær beslektet HMG-CoA-reduktasehemmer i første trimester, var imidlertid insidensen av medfødte skader sammenlignbar med det man ser i normalbefolkningen. Antallet graviditeter var statistisk tilstrekkelig til å ekskludere en 2,5 ganger eller større økning i medfødte skader sammenlignet med normal insidens.

Selv om det ikke er vist at insidensen av medfødte skader hos barn av pasienter som tar simvastatin eller andre nært beslektede HMG-CoA-reduktasehemmere avviker fra det man ser i normalbefolkningen, kan morens behandling med simvastatin redusere fosterets nivå av mevalonat som er et forstadium i biosyntesen av kolesterol. Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. Derfor må simvastatin ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med simvastatin må opphøre så lenge svangerskapet varer, eller til det er bekreftet at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om simvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Fordi mange legemidler utskilles i morsmelk, og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger, må kvinner som tar simvastatin, ikke amme (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende effekt av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Simvastatin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må man imidlertid ta i betraktning at svimmelhet er rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkningene nedenfor, som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring, er kategorisert basert på en vurdering av insidensen i store placebokontrollerte kliniske langtidsstudier, inkludert HPS og 4S med henholdsvis 20 536 og 4444 pasienter (se pkt. 5.1). I HPS-studien ble bare alvorlige bivirkninger og myalgi, økning i serumtransaminaser og S-CK registrert. I 4S-studien ble alle bivirkningene som er oppført nedenfor registrert. Dersom insidensen ved simvastatinbehandling var mindre eller lik insidensen ved placebo i disse studiene, og dersom det var omtrent like mange spontant rapporterte hendelser med sannsynlig årsakssammenheng, ble bivirkningene kategorisert som "sjeldne".

I HPS-studien (se pkt. 5.1), hvor det deltok 20 536 pasienter som ble behandlet med simvastatin 40 mg/dag (n=10 269) eller placebo (n=10 267), var sikkerhetsprofilen sammenlignbar for pasienter som fikk simvastatin 40 mg og pasienter som fikk placebo i de gjennomsnittlig 5 årene som studien varte. Antall avbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbare (4,8 % hos pasienter behandlet med simvastatin 40 mg, sammenlignet med 5,1 % hos pasienter behandlet med placebo). Insidensen av myopati var <0,1 %

hos pasienter behandlet med simvastatin 40 mg. Økning i transaminaser ($>3 \times \text{ULN}$ bekreftet ved gjentatt testing) forekom hos 0,21 % (n=21) av pasientene som ble behandlet med simvastatin 40 mg, sammenlignet med 0,09 % (n=9) av pasientene som ble behandlet med placebo.

Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte:

Svært vanlige ($>1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), Svært sjeldne ($<1/10\,000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: anafylaksi

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: insomni

Ikke kjent: depresjon

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: hodepine, parestesier, svimmelhet, perifer nevropati

Svært sjeldne: svekket hukommelse

Ikke kjent: myasthenia gravis

Øyesykdommer

Sjeldne: tåkesyn, synssvekkelse

Ikke kjent: okulær myasteni

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent: interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4.)

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: forstoppelse, abdominalsmerte, flatulens, dyspepsi, diaré, kvalme, oppkast, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: hepatitt/gulsott

Svært sjeldne: fatal og ikke fatal leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: utslett, pruritus, alopeci

Svært sjeldne: legemiddelinduserte lichenoid utbrudd

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: myopati* (inkludert myositt), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4), myalgi, muskelkramper

Svært sjeldne: muskelruptur

* I en klinisk studie forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % versus 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ikke kjent: tendonopati, av og til med komplisert ruptur, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)**

**** IMNM**, en autoimmun myopati, er rapportert svært sjelden under eller etter behandling med noen statiner. IMNM er klinisk karakterisert ved: vedvarende proksimal muskelsvakhet og økt serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av avsluttet statinbehandling, muskelbiopsi som viser nekrotiserende myopati uten signifikant betennelse, forbedring ved bruk av immunsuppressive legemidler (se pkt. 4.4).

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: gynekomasti

Ikke kjent: erektil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: asteni

Et syndrom som tilsynelatende skyldes overømfintlighet, er rapportert i sjeldne tilfeller. Det omfatter noen av følgende kjennetegn: angioødem, lupus-lignende syndrom, reumatisk polymyalgi, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt SR, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivitet, feber, rødme, dyspne og generell sykdomsfølelse.

Undersøkelser

Sjeldne: økning i serumtransaminaser (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase) (se pkt. 4.4, Hepatiske effekter), økning i alkalisk fosfatase, forhøyet S-CK-nivå (se pkt. 4.4).

Økning av HbA1c og fastende nivåer av serum glukose er rapportert med statiner, inkludert simvastatin.

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av kognitiv svekkelse (f.eks. hukommelsestap, glemsomhet, hukommelsessvikt, forvirring) som er assosiert med bruk av statiner, inkludert simvastatin.

Tilfellene er generelt ikke alvorlige og er reversibel ved seponering av statin med variable tidspunkt for symptomdebut (1 dag til år) og symptom opphør (median på 3 uker).

Følgende tilleggsvirkninger har blitt rapportert i forbindelse med noen statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- Seksuell dysfunksjon
- Diabetes mellitus: Frekvens vil avhenge av om andre risikofaktorer er til stede (fastende blod glukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, forhøyet blodtrykk i anamnesen).

Pediatrisk populasjon

I en 48 ukers studie med barn og ungdom (gutter Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche) 10-17 år gamle med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n=175) var sikkerhet og toleranse i gruppen behandlet med simvastatin generelt lik gruppen behandlet med placebo. Langtidseffekten på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ukjent. Det finnes ikke tilgjengelig tilstrekkelig med data etter ett år med behandling (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Noen få tilfeller av overdosering er hittil rapportert; den største dosen som ble tatt var 3,6 g. Alle pasientene kom seg uten skadelige ettervirkninger. Det er ingen spesifikk behandling av overdosering. Symptomatiske tiltak og støttetiltak bør iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA reduktasehemmer, ATC kode: C10A A01

Virkningsmekanisme

Simvastatin er et inaktivt lakton, som etter oralt inntak hydrolyseres i leveren til den korresponderende aktive betahydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA reduktase (3 hydrokso-3 metylglutaryl CoA reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat som er et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin er vist å redusere både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL dannes fra very-low-density protein (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet. Mekanismen bak den LDL-senkende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av konsentrasjonen av VLDL-kolesterol og stimulering av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apolipoprotein B reduseres også betydelig ved behandling med simvastatin. I tillegg fører simvastatin til en moderat økning i HDL-kolesterol og reduserer plasmatriglyserider. Som et resultat av disse endringene blir forholdet mellom total kolesterol og HDL-kolesterol og mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pasienter med høy risiko for koronar hjertesykdom (CHD) eller med eksisterende koronar hjertesykdom
I Heart Protection Study (HPS) ble effekten av simvastatin vurdert hos 20 536 pasienter (alder 40-80 år), med eller uten hyperlipidemi og med koronar hjertesykdom, annen okklusiv arteriesykdom eller diabetes mellitus. I denne studien ble 10 269 pasienter behandlet med simvastatin 40 mg daglig, og 10 267 pasienter ble behandlet med placebo i gjennomsnittlig 5 år. Ved studiestart hadde 6793 pasienter (33 %) LDL-kolesterolnivå under 116 mg/dl, 5063 pasienter (25 %) hadde nivåer mellom 116 mg/dl og 135 mg/dl, og 8680 pasienter (42 %) hadde nivåer høyere enn 135 mg/dl.

Behandling med simvastatin 40 mg daglig reduserte risikoen for død, uansett årsak, signifikant sammenlignet med placebo (1328 [12,9 %] for pasienter behandlet med simvastatin mot 1507 [14,7 %] for pasienter behandlet med placebo, $p=0,0003$). Dette skyldtes en 18 % reduksjon i antall koronare dødsfall (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %], $p=0,0005$, absolutt risikoreduksjon 1,2 %). Reduksjonen i ikke-vaskulær død nådde ikke statistisk signifikans. Simvastatin reduserte også risikoen for alvorlige koronare hendelser (et sammensatt endepunkt som besto av ikke-fatal myokardinfarkt eller dødsfall som skyldes CHD) med 27 % ($p<0,0001$). Simvastatin reduserte behovet for å gjennomgå koronare revaskulariseringsprosedyrer (inkludert koronar arterie bypasstransplantasjon eller perkutan transluminal koronar angioplastikk) og perifere og andre ikke-koronare revaskulariseringsprosedyrer med henholdsvis 30 % ($p<0,0001$) og 16 % ($p=0,006$). Simvastatin reduserte risikoen for slag med 25 % ($p<0,0001$). Dette skyldtes en 30 % reduksjon i iskemisk slag ($p<0,0001$ %). I subgruppen av pasienter med diabetes reduserte simvastatin i tillegg risikoen for å utvikle makrovaskulære komplikasjoner, inkludert perifere revaskulariseringsprosedyrer (kirurgi eller angioplastikk), amputasjon av underekstremiteter eller leggsår med 21 % ($p=0,0293$). Den proporsjonale reduksjonen i forekomst av hendelser var lik i alle undergrupper av pasienter som inngikk i studien, inkludert pasienter uten koronarsykdom, men med cerebrovaskulær eller perifer arteriesykdom, menn og kvinner, alder enten under eller over 70 år ved inklusjon i studien, med eller uten hypertensjon, og særlig de med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/liter ved inklusjon i studien.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ble effekten av behandling med simvastatin på total dødelighet vurdert hos 4444 pasienter med CHD og utgangsverdi for kolesterol på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/liter). I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multistudierstudien ble pasienter med angina eller et tidligere gjennomgått myokardinfarkt (MI) behandlet med diett, standard-behandling og enten simvastatin 20-40 mg daglig (n=2221) eller placebo (n=2223). Median varighet var 5,4 år. Simvastatin reduserte risikoen for død med 30 % (absolutt risikoreduksjon 3,3 %). Risikoen for død på grunn av CHD ble redusert med 42 % (absolutt risikoreduksjon 3,5 %). Simvastatin reduserte også risikoen for å få en alvorlig koronar hendelse (død på grunn av CHD pluss stille ikke-fatal MI verifisert av sykehus) med 34 %. Videre reduserte simvastatin signifikant risikoen for dødelige og ikke-dødelige cerebrovaskulære hendelser (slag og forbigående iskemiske anfall) med 28 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på ikke-kardiovaskulær dødelighet.

Studien på effekt av tilleggsreduksjon i kolesterol og homocystein (SEARCH) evaluerte effekten av behandlingen med simvastatin 80 mg versus 20 mg (gjennomsnitt oppfølging 6,7 år) på alvorlige vaskulære hendelser (MVEs definert som fatal CHD, ikke-fatal MI, koronar revaskularisasjons-prosedyre, ikke-fatal slag, eller perifer revaskularisasjonsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av MVEs mellom de to gruppene: Simvastatin 20 mg (n=1553; 25,7 %) vs. simvastatin 80 mg (n=1477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % CI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskjellen i LDL-C mellom gruppene i løpet av studien var $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sikkerhetsprofilene var like mellom de to behandlede gruppene, bortsett fra at forekomsten av myopati var ca. 1,0 % hos pasientene behandlet med simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % hos pasientene behandlet med 20 mg. Ca. halvparten av disse tilfellene med myopati forekom i løpet av det første året med behandling. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende år med behandling var ca. 0,1 %.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi

I studier hvor effekt og sikkerhet av simvastatin 10, 20, 40 og 80 mg daglig ble sammenlignet hos pasienter med hyperkolesterolemi, var gjennomsnittlig reduksjon i LDL-kolesterol henholdsvis 30, 38, 41 og 47 %. I studier hos pasienter med kombinert hyperlipidemi som ble behandlet med 40 mg og 80 mg simvastatin, var median reduksjon i triglyserider henholdsvis 28 og 33 % (placebo: 2 %), og gjennomsnittlig økning i HDL-kolesterol var henholdsvis 13 og 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrik populasjon

I en dobbeltblind placebokontrollert studie ble 175 pasienter (99 gutter Tanner stadium II eller høyere og 76 jenter som er minst ett år etter menarche) 10-17 år gamle (gjennomsnittsalder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) randomisert til enten simvastatin eller placebo i 24 uker (basis studie). Krav for å delta i studien var LDL-C utgangsnivå mellom 160 og 400 mg/dl og minst en av foreldrene med LDL-C nivå > 189 mg/dl. Dosen av simvastatin (en gang daglig om kvelden) var 10 mg de første 8 ukene, 20 mg de neste 8 ukene, og etter det 40 mg. 144 pasienter, som ble valgt ut til å fortsette behandlingen i 24 uker, fikk simvastatin eller placebo.

Simvastatin reduserte signifikant plasmanivåene av LDL-C, TG og Apo B. Resultatene fra 48 ukers forlengelse av studien var sammenlignbare med dem observert i basis studien. Etter 24 uker med behandling var gjennomsnittsverdi av LDL-C 124,9 mg/dl (range 64,0-289,0 mg/dl) i gruppen med simvastatin sammenlignet med 207,8 mg/dl (range 128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Etter 24 uker med behandling av simvastatin (doseøkning fra 10, 20 og opptil 40 mg daglig med 8 ukers intervaller), reduserte simvastatin gjennomsnitts LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % økning fra utgangspunktet), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) og median TG-nivået med 7,9 % (placebo: 3,2 %) og økte HDL-C gjennomsnittsnivåer på 8,3 % (placebo: 3,6 %). Nyttene av simvastatin på kardiovaskulære hendelser hos barn med HeFH etter langtidsbruk er ikke kjent.

Sikkerhet og effekt av doser over 40 mg har ikke blitt undersøkt hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Langtidseffekt av behandling med simvastatin i barndommen for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke kjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres *in vivo* til den korresponderende betahydrokysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen foregår hovedsakelig i leveren. Hydrolysehastigheten i plasma hos mennesker er svært langsom.

Farmakokinetiske egenskaper har blitt evaluert hos voksne. Farmakokinetiske data hos barn og ungdom er ikke tilgjengelig.

Absorpsjon

Simvastatin absorberes godt hos mennesker og gjennomgår omfattende første-passasje-ekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av leverens blodgjennomstrømming. Leveren er hovedorganet for virkningen av den aktive formen. Betahydrokysyrens tilgjengelighet i systemisk sirkulasjon etter en oral dose simvastatin er funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av aktive hemmere nås omtrent 1-2 timer etter inntak av simvastatin. Samtidig inntak av mat påvirker ikke absorpsjonen.

Farmakokinetikken av enkel og gjentatt dose simvastatin viste at legemidlet ikke akkumuleres ved gjentatt dosering.

Distribusjon

Proteinbinding av simvastatin og dets aktive metabolitt er > 95 %.

Eliminasjon

Simvastatin metaboliseres av CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5). Hovedmetabolittene av simvastatin i humant plasma er betahydrokysyren og fire andre aktive metabolitter. Etter en oral dose radioaktivt simvastatin til menneske ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urinen og 60 % i fæces i løpet av 96 timer. Mengden som ble gjenfunnet i fæces representerer både absorberte legemiddelekvivalenter som utskilles i gallen og uabsorbert legemiddel. Etter intravenøs injeksjon av betahydrokysyre-metabolitten var gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer. Gjennomsnittlig ble bare 0,3 % av den intravenøse dosen utskilt i urinen som hemmere.

Simvastatin tas aktivt opp i hepatocytene av transporteren OATP1B1.

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren BCRP.

Spesielle pasientgrupper

SLCO1B1-polymorfisme

Bærere av genvarianten SLCO1B1 (c.521T>C) har redusert OATP1B1-aktivitet. Gjennomsnittlig eksponering (AUC) av den viktigste aktive metabolitten, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere av allel C (CT) og 221 % hos homozygote bærere (CC) sammenliknet med pasienter som har den vanligste genotypen (TT). C-allelet har en forekomst på 18 % i den europeiske befolkningen. Hos pasienter med SLCO1B1-polymorfisme er det risiko for økt eksponering av simvastatin, som kan føre til økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle dyrestudier for å vise farmakodynamikk, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet og karsinogen effekt viser at det ikke er annen risiko for pasienten enn det man kan forvente ut fra den farmakologiske virkningsmekanismen. Ved høyeste tolererte doser hos både rotte og kanin førte simvastatin ikke til misdannelser hos fostre og hadde ingen effekt på fruktbarhet, reproduksjonsevne eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ascorbinsyre, butylhydroksyanisol (E 320), sitronsyremonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, (561,8 mg) hypromellose, talkum. Fargestoffer: titandioksid (E 171), Indigotin (E 132), kinolingult (E 104).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister: Al/PVC

10, 28, 30, 40, 50x1, eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal AS

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-1791

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

2005-09-29

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2023