

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simvastatin Bluefish 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Simvastatin Bluefish 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Simvastatin Bluefish 40 mg tabletter, filmdrasjerte
Simvastatin Bluefish 80 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg simvastatin.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg simvastatin.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg simvastatin.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Laktosemonohydrat

En filmdrasjert tablett inneholder 70 mg laktosemonohydrat.
En filmdrasjert tablett inneholder 140 mg laktosemonohydrat.
En filmdrasjert tablett inneholder 280 mg laktosemonohydrat.
En filmdrasjert tablett inneholder 560 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Simvastatin Bluefish 10 mg tabletter:

Lyserosa, runde og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på en side og "01" på den andre siden.

Simvastatin Bluefish 20 mg tabletter:

Lyserosa, runde og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på en side og "02" på den andre siden.

Simvastatin Bluefish 40 mg tabletter:

Rosa, runde og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på en side og "03" på den andre siden.

Simvastatin Bluefish 80 mg tabletter:

Rosa, kapselformede og bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "A" på en side og "04" den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Behandling av primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett, når respons på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak (f.eks. fysisk trening og vektreduksjon) ikke er tilstrekkelig.

Behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) som tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (for eksempel LDL-aferease) eller hvis slik behandling ikke er egnet.

Kardiovaskulær profylakse

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseintervallet er 5–80 mg/døgn av simvastatin gitt peroralt som en enkeltdose om kvelden. En eventuell dosejustering bør ikke foretas oftere enn hver 4. uke. Maksimal anbefalt dose er 80 mg/døgn gitt som en enkelt dose om kvelden. Dosen på 80 mg anbefales bare til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har nådd sitt behandlingsmål med lavere doser, og når nytten forventes å oppveie mulig risiko (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hyperkolesterolemi

Pasienten bør settes på en standard kolesterolsenkende diett og bør fortsette på denne dietten under behandling med Simvastatin Bluefish. Den vanlige startdosen er 10–20 mg/døgn gitt som en enkeltdose om kvelden. Pasienter som trenger en sterk reduksjon av LDL-C (mer enn 45 %) kan starte med 20–40 mg/døgn gitt som en enkeltdose om kvelden. En eventuell dosejustering bør foretas som beskrevet over.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Basert på resultater fra en kontrollert, klinisk studie er anbefalt startdosering Simvastatin Bluefish 40 mg/døgn om kvelden. Simvastatin Bluefish bør brukes i tillegg til annen lipidsenkende behandling (for eksempel LDL-aferease) hos disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

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

Kardiovaskulær profylakse

Vanlig dose Simvastatin Bluefish er 20 til 40 mg/døgn gitt som en enkeltdose om kvelden til pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom (CHD, med eller uten hyperlipidemi). Legemiddelbehandling kan startes samtidig med diett og trening. En eventuell dosejustering bør foretas som beskrevet over.

Samtidig annen behandling

Simvastatin Bluefish er effektiv alene og i kombinasjon med gallesyrebindere. Dosen bør gis enten > 2 timer før eller > 4 timer etter inntak av gallesyrebindere.

Hos pasienter som behandles med fibrater, bortsett fra gemfibrosil (se pkt. 4.3) eller fenofibrat, samtidig med Simvastatin Bluefish, bør dosen av Simvastatin Bluefish ikke overstige 10 mg/døgn. Hos pasienter som bruker amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir samtidig med Simvastatin Bluefish bør dosen av Simvastatin Bluefish ikke overskride 20 mg/døgn. (Se pkt. 4.4 og 4.5.)

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) bør doser over 10 mg/døgn vurderes nøye, og hvis nødvendig implementeres med varsomhet.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Hos barn og ungdom (gutter i Tanners stadium II eller over og jenter som har hatt menstruasjon i minst ett år, 10-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, er vanlig anbefalt startdose 10 mg én gang daglig, om kvelden. Barn og ungdom bør settes på en standard kolesterolsenkende diett før simvastatinbehandling startes, og denne dietten bør holdes under simvastatinbehandlingen.

Anbefalt doseringsområde er 10-40 mg/døgn, og anbefalt makismaldose er 40 mg/døgn. Dosen bør tilpasses individuelt ut fra anbefalt behandlingsmål basert på pediatriske behandlingsanbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.1). Justeringer bør foretas med minst 4 ukers mellomrom.

Erfaring med Simvastatin Bluefish hos prepubertale barn er begrenset.

Administrasjonsmåte

Simvastatin Bluefish er til oral bruk. Simvastatin Bluefish 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 forhøyede transaminaseverdier av ukjent årsak
- Graviditet og amming (se pkt 4.6)
- Samtidig administrasjon 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 Bluefish hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myopati/rabdomyolyse

Som andre hemmere av HMG-CoA-reduktase forårsaker også simvastatin av og til myopati, manifestert som muskelsmerte, -ømheter eller -svakheter med kreatinkinaseverdier (CK) over ti ganger øvre normalverdi (ULN). Myopati kan enkelte ganger vise seg i form av rabdomyolyse, med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobininuri, og i svært sjeldne tilfeller har dødsfall forekommet. Risikoen for myopati er økt ved 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, hvorav 24 747 (ca 60 %) ble inkludert i studier med median oppfølging i minst 4 år, var insidensen av myopati ca 0,03 %, 0,08 % and 0,61 % ved bruk av henholdsvis 20, 40 og 80 mg/døgn. I disse studiene ble pasientene nøye oppfulgt, og enkelte vekselvirkende legemidler ble ekskludert.

I en klinisk studie hvor pasienter som hadde hatt hjerteinfarkt ble behandlet med simvastatin 80 mg/døgn (gjennomsnittlig oppfølging 6,7 år), var insidensen av myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk 20 mg/døgn. Omtrent halvparten av disse myopatitilfellene oppsto det første behandlingsåret. Insidensen av myopati hvert påfølgende behandlingsår 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 Bluefish 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 nytten 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 legemiddelinteraksjoner* 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 rundt 1 %, uten gentesting. Basert på resultatene fra SEARCH-studien, har bærere av homozygot allel C (også kalt CC) som blir behandlet med 80 mg en risiko på 15 % for å få myopati innen et år, mens risikoen for bærere av heterozygot allel C (CT) er 1,5 %. Tilsvarende er risikoen 0,3 % for 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 kan imidlertid ikke utelukke at myopati kan forekomme.

Kreatinkinasemålinger

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter store fysiske anstrengelser eller ved tilstedeværelse av noen annen plausibel årsak til CK-økning, da dette gjør tolkning av verdiene vanskelig. Hvis CK-nivåene er signifikant forhøyet i utgangspunktet ($> 5 \times \text{ULN}$), bør nivåene måles igjen innen 5–7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandlingen

Alle pasienter som starter behandling med simvastatin eller som øker dosen simvastatin, bør informeres om risikoen for myopati og bli bedt om raskt å rapportere enhver uforklarlig muskelsmerte, -ømhet eller -svakhet.

Varsomhet bør utvises hos pasienter med predisponerende faktorer for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør CK-nivået måles før oppstart av behandlingen i følgende situasjoner:

- Eldre (≥ 65 år)
- Kvinne
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreose
- Personlig eller familiær historie med arvelige muskelsykdommer
- Tidligere muskeltoksisitet med et statin eller et fibrat

- Alkoholmisbruk

I slike situasjoner bør risikoen ved behandlingen sees i sammenheng med mulige fordeler, og klinisk monitorering er anbefalt. Hvis en pasient tidligere har opplevd muskelsykdommer på et fibrat eller et statin, bør behandling med en annen type innen denne klassen startes opp med forsiktighet. Hvis CK-nivåene er signifikant hevet ved referansenivå ($> 5 \times \text{ULN}$) bør behandlingen ikke startes opp.

Under behandlingen

Hvis muskelsmerte, -svakhet eller -kramper forekommer mens pasienten får behandling med et statin, bør vedkommendes CK-nivåer måles. Hvis disse nivåene er signifikant forhøyet ($> 5 \times \text{ULN}$), uten fysisk anstrengelse, bør behandlingen avsluttes. Hvis muskelsymptomene er alvorlige og gir daglig ubehag, selv hvis CK-nivåene er $< 5 \times \text{ULN}$, bør man vurdere å avslutte behandlingen. Hvis myopati mistenkes av annen grunn bør behandlingen avsluttes.

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 serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis symptomene blir borte og CK-nivåene går tilbake til normalt, kan man vurdere gjenoppstart av statinet eller introduksjon av et alternativt statin ved laveste dose og ved nøye overvåking.

Høyere forekomst av myopati er sett hos pasienter titrert til 80 mg dose (se pkt. 5.1). Regelmessige CK-målinger anbefales da de kan være nyttige for påvisning av subkliniske tilfeller av myopati. Det er imidlertid ingen garanti for at slike målinger vil forebygge myopati.

Behandling med simvastatin bør midlertidig avsluttes noen få dager før elektiv stor kirurgi og når store 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 er signifikant økt ved samtidig bruk av simvastatin og potente hemmere av CYP3A4 (slik som itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon), legemidler som inneholder kobicistat, så vel som 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 itraconazol, 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 grapefrukt-juice 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 brukes samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter at behandlingen med fusidinsyre er avsluttet. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må behandling med statin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Rhabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt fusidinsyre og statiner i kombinasjon (se pkt. 4.5). Pasientene må rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet. Behandling med statin kan startes opp igjen 7 dager etter siste dose med fusidinsyre. Ved spesielle omstendigheter hvor forlenget bruk av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f. eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig bruk av simvastatin og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

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/rhabdomyolyse har vært forbundet med samtidig bruk av HMG-CoA-reduktasehemmere og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/døgn) av niacin (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 nytte 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/laropirant 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 rhabdomyolyse er rapportert med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin) når de ble gitt samtidig med daptomycin. Forsiktighet bør utvises når HMGCoA-reduktasehemmere forskrives sammen med daptomycin, da begge midler kan forårsake myopati

og/eller rhabdomyolyse når de gis alene. Det bør vurderes å seponere Simvastatin Bluefish 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 HMGCoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin) og for ytterligere råd vedrørende overvåkning (se pkt. 4.5).

Hepatiske effekter

I kliniske studier er det sett vedvarende økninger i serumtransaminaser (inntil $> 3 \times \text{ULN}$) hos noen få voksne pasienter som fikk simvastatin. Når behandling med simvastatin ble avbrutt eller seponert hos disse pasientene, ble vanligvis transaminase-verdiene langsomt normalisert.

Det anbefales at leverfunksjonstestene utføres før behandlingen startes opp og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter titrert opp til 80 mg-dosen bør få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 80 mg-dosen, og deretter periodisk (f.eks. halvårlig) i det første året av behandlingen. Spesiell årvåkenhet bør utvises hos pasienter som utvikler økning i serumtransaminaser. Hos disse pasientene bør målinger gjentas umiddelbart og så utføres oftere. Hvis transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt hvis de øker til $3 \times \text{ULN}$ og er vedvarende, bør behandlingen med simvastatin avsluttes. Legg merke til at ALT kan strømme ut fra muskler. Derfor kan økende ALT med CK indikere myopati (se over *Myopati/Rhabdomyolyse*).

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 Bluefish, avbrytes behandlingen omgående. Hvis en alternativ etiologi ikke er funnet, ikke fortsett med Simvastatin Bluefish.

Preparatet bør brukes med forsiktighet til pasienter som konsumerer store mengder alkohol.

Som for andre lipidsenkende midler, er det rapportert om moderat ($3 \times \text{ULN}$) økning av serumtransaminaser etter behandling med simvastatin. Disse forandringene kom raskt etter oppstart av behandlingen med simvastatin, var ofte forbigående, ikke fulgt av noen symptomer og avslutning av behandlingen var ikke nødvendig.

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 risikosonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ g/m}^2$, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med visse statiner, inkludert simvastatin, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan omfatte dyspné, ikke-produktiv hoste og redusert allmenntilstand (tretthet, vekttap og feber). Ved mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom bør statinbehandling seponeres.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av simvastatin hos pasienter på 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er undersøkt i en kontrollert klinisk studie med unge gutter i Tanners stadium II eller over og jenter som hadde hatt menstruasjon i minst ett år. Pasienter behandlet med simvastatin hadde en bivirkningsprofil som generelt tilsvarte den hos pasienter som fikk placebo. **Doser over 40 mg er ikke undersøkt hos denne populasjonen.** I denne begrensede, kontrollerte studien kunne det ikke påvises noen påvirkning av vekst eller seksuell modning hos unge gutter eller jenter, eller påvirkning av lengden av menstruasjonssyklus hos jenter. (Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1.) Unge jenter bør gis råd om sikker prevensjon under simvastatinbehandling (se pkt. 4.3 og 4.6). Hos pasienter < 18 år er effekt og sikkerhet ikke undersøkt i behandlingsperioder > 48 uker, og langtidseffekter på fysisk,

intellektuell og seksuell modning er ukjente. Simvastatin er ikke undersøkt hos pasienter under 10 år eller hos prepubertale barn og jenter som ikke har fått menstruasjon.

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 Bluefish skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, er økt ved samtidig administrasjon med fibrater. I tillegg er det en farmakokinetisk interaksjon med gemfibrozil som gir økte plasmanivåer av simvastatin (se *Farmakokinetiske interaksjoner* nedenfor og pkt. 4.3 og 4.4). Når simvastatin og fenofibrat gis samtidig er det ikke vist at risikoen for myopati overskrider summen av de individuelle risikoene for hvert stoff. Adekvat bivirkningsovervåking og farmakokinetiske data er ikke tilgjengelige for andre fibrater. Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har vært forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/døgn) av niacin (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalninger 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 assosiert med økt risiko for myopati/rabdomyolyse	
Substanser som kan gi interaksjon	Forskrivningsanbefalninger
<i>Potente CYP3A4-hemmere, f.eks.:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat	Kontraindisert i kombinasjon med simvastatin

Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	
Andre fibrater (unntatt fenofibrat)	Simvastatindosen må ikke overskride 10 mg daglig
Fusidinsyre	Anbefales ikke med simvastatin
Nikotinsyre (≥ 1 g/dag)	For asiatiske pasienter: ikke anbefalt sammen med simvastatin
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Simvastatindosen må ikke overskride 20 mg daglig
Lomitapid	For pasienter med HoFH, må simvastatindosen ikke overskride 40 mg 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).
Grapefruktjuice	Unngå grapefruktjuice under behandling med simvastatin

Andre legemidlers effekt på simvastatin

Interaksjoner som involverer CYP3A4-hemmere

Simvastatin er et substrat 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 under behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat. Samtidig inntak av itraconazol resulterte i mer enn en 10-dobbelte økning i eksponering for simvastatinsyre (den aktive beta-hydroksysyre-metabolitten). Telitromycin forårsaket en 11 ganger økning i eksponeringen for simvastatinsyre.

Kombinasjonen med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat, gemfibrosil, ciklosporin og danazol er kontraindisert. 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 bør utvises når simvastatin kombineres med visse andre, mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Flukonazol

Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse forbundet med samtidig inntak av simvastatin og flukonazol er rapportert (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Risikoen for myopati/rabdomyolyse økes ved samtidig inntak av ciklosporin og simvastatin. Derfor er bruk sammen med ciklosporin kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Selv om mekanismen ikke er fullt forstått, er det vist at ciklosporin øker AUC for HMG-CoA-reduktasehemmere. Økningen av AUC for simvastatinsyre skyldes sannsynligvis, delvis, hemming av 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 av simvastatinsyre med 1,9 ganger, muligens 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 øke ved samtidig bruk av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge deler) er fremdeles ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen. Bruk av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner av begge legemidlene.

Hvis behandling med 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 samtidig inntak av amiodaron med simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie er det rapportert om myopati hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg sammen med amiodaron. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som får samtidig behandling med amiodaron.

Kalsiumantagonister

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

Niacin (nikotinsyre)

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har vært forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/døgn) av niacin (nikotinsyre). I en farmakokinetisk studie resulterte samtidig inntak av en enkeltdose nikotinsyre depot 2 g og simvastatin 20 mg i en liten økning i AUC for simvastatin og simvastatinsyre samt C_{maks} for plasmakonsentrasjon av simvastatinsyre.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. Samtidig inntak av en stor mengde grapefruktjuice (over 1 liter daglig) og simvastatin førte til 7 gangers økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 gangers økning. Inntak av grapefruktjuice under behandlingen med simvastatin bør derfor unngås.

Kolkisin

Det har vært rapporter om myopati og rabdomyolyse ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tett klinisk overvåking av slike pasienter anbefales ved bruk av denne kombinasjonen.

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 av P450 3A4, kan pasienter som får langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. tuberkulosebehandling) få redusert effekt av simvastatin. I en farmakokinetikkstudie med friske forsøkspersoner ble arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig bruk av rifampicin.

Effekter av simvastatin på farmakokinetikken til andre legemidler

Simvastatin har ikke en hemmende effekt på cytokrom P450 3A4. Derfor antas ikke simvastatin å påvirke plasmakonsentrasjonene av substanser som metaboliseres via cytokrom P450 3A4.

Orale antikoagulantia

I to kliniske studier, en hos friske frivillige og den andre på hyperkolesterolemipasienter, ga simvastatin 20–40 mg/døgn moderat forsterket effekt av kumarin-antikoagulantia: protrombintiden, rapportert som International Normalized Ratio (INR), økte fra basislinjen med 1,7 til 1,8 hos de friske frivillige og fra 2,6 til 3,4 i pasientstudien. Svært sjeldne tilfeller av økt INR er rapportert. Hos pasienter som tar kumarin-antikoagulantia bør protrombintiden bestemmes før man starter opp med simvastatin og hyppig nok i løpet av tidlig behandlingsfase til å sikre at signifikante endringer av protrombintiden ikke forekommer. Så snart en stabil protrombintid er stadfestet, kan protrombintiden overvåkes med vanlige intervaller som anbefalt for pasienter på kumarin-antikoagulantia. Hvis dosen simvastatin forandres eller avsluttes bør den samme prosedyren gjentas. Simvastatin-behandling er ikke assosiert med blødning eller med forandring i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Sikkerhet hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Ingen kontrollerte kliniske studier med simvastatin har blitt utført på gravide kvinner. Sjeldne rapporter om medfødte misdannelser etter intrauterin påvirkning av HMG-CoA-reduktasehemmere er mottatt. I en analyse av ca. 200 svangerskap som ble fulgt prospektivt etter eksponering for simvastatin eller andre nært

beslektede HMG-CoA-reduktasehemmere i første trimester, var imidlertid insidensen av medfødte misdannelser sammenlignbar med det som er sett i den generelle populasjonen. Dette antallet svangerskap var statistisk tilstrekkelig til å utelukke en 2,5 ganger eller større økning i medfødte abnormaliteter, sammenlignet med normal insidens.

Selv om det ikke er noe bevis for at forekomsten av medfødte misdannelser hos avkommet til pasienter som tar Simvastatin Bluefish eller andre nært relaterte HMG-CoA-reduktasehemmere avviker fra den som er observert i den generelle populasjonen kan behandling av mor med Simvastatin Bluefish redusere fosterets nivå av mevalonat, som er en forløper til kolesterolbiosyntesen.

Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis skulle seponering av lipidsenkende legemidler i løpet av svangerskapet ha liten innvirkning på langtidsrisikoen forbundet med primær hyperkolesterolemi. Av disse grunnene må Simvastatin Bluefish ikke brukes av kvinner som er gravide, prøver å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Simvastatin Bluefish må utsettes under graviditeten eller inntil det er fastslått at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om simvastatin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler skilles ut i morsmelk hos mennesker, og fordi simvastatin kan gi alvorlige bivirkninger, skal kvinner som tar simvastatin ikke amme (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om effekt av simvastatin på fertilitet hos mennesker. 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. Likevel bør man ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner ta med i betraktningen at svimmelhet er rapportert i sjeldne tilfeller ved bruk etter markedsføring.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av følgende bivirkninger, som er rapportert i kliniske studier og/eller ved bruk etter markedsføring, er klassifisert basert på bedømmelse av deres forekomst i store, placebokontrollerte langtidsstudier, inkludert HPS og 4S med henholdsvis 20 536 og 4444 pasienter (se pkt. 5.1). I HPS ble bare alvorlige bivirkninger notert i tillegg til myalgi, økning i serum transaminase og CK. I 4S ble alle bivirkningene oppgitt nedenfor notert. Hvis forekomsten for simvastatin var mindre eller lik den for placebo i disse studiene, og de hadde samme sannsynlige sammenheng ved spontanrapporteringen, ble disse bivirkningene kategorisert som ”sjeldne”.

I HPS (se pkt. 5.1), med 20 536 pasienter behandlet med simvastatin 40 mg/døgn (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var sikkerhetsprofilen sammenlignbar mellom pasienter behandlet med simvastatin 40 mg og pasienter behandlet med placebo over gjennomsnittlig 5 år av studien. Antall som avsluttet på grunn av bivirkninger var sammenlignbart (4,8 % hos pasienter med simvastatin 40 mg sammenlignet med 5,1 % hos pasienter behandlet med placebo). Forekomsten av myopati var < 0,1 % hos pasienter behandlet med simvastatin 40 mg. Forhøyde transaminaser (3 x ULN bekreftet med gjentatt test) forekom hos 0,21 % (n = 21) av pasientene behandlet med simvastatin 40 mg, sammenlignet med 0,09 % (n = 9) av pasientene behandlet med placebo.

Frekvensen av bivirkninger er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, < 1/10), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, < 1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, < 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: søvnløshet

Ikke kjent: depresjon

Nevrologiske sykdommer:

Sjeldne: hodepine, parestesier, svimmelhet, perifer nevropati

Svært sjeldne: nedsatt 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: konstipasjon, abdominalsmerter, 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, alopesi

Svært sjeldne: legemiddelinduserte lichenoid utbrudd

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

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

Svært sjeldne: muskelruptur

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

*I en klinisk studie var myopati vanlig hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/døgn sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/døgn (hhv. 1,0 % og 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

** Immunmediert nekrotiserende myopati (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, og har inkludert noen av følgende tilstander: angioødem, lupuslignende syndrom, polymyalgia rheumatika,

dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, ESR-økning, artritt og artralgi, urtikaria, fotosensitivitet, feber, flushing, dyspné og generell sykdomsfølelse.

Undersøkelser:

Sjeldne: Økning av serumtransaminaser (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase) (se pkt 4.4 *Hepatiske effekter*), økt alkalisk fosfatase, økning i serum-CK-nivåer (se pkt. 4.4).

Økning av HbA1c og fastende nivåer av serumglukose er rapportert med statiner, inkludert Simvastatin Bluefish.

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 er rapportert med visse statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- Seksualfunksjonsforstyrrelser
- Diabetes mellitus: Frekvensen er avhengig av nærvær eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², økte triglyserider, anamnese med hypertensjon)

Pediatrisk populasjon

I en 48 ukers studie med barn og ungdom (gutter i Tanners stadium II eller over og jenter som hadde hatt menstruasjon i minst ett år) på 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n = 175), tilsvarte sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen i gruppen behandlet med simvastatin generelt den i gruppen som fikk placebo. Langtidseffekter på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ukjente. Det foreligger enda ikke tilstrekkelige data etter ett års 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

Det er rapportert om noen få tilfeller av overdosering; maksimal dose inntatt var 3,6 g. Alle pasientene kom seg uten skadelige ettervirkninger. Det er ingen spesifikk behandling ved overdose. I tilfeller med overdose bør symptomatiske og støttende tiltak tilpasses.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Etter oralt inntak hydrolyseres simvastatin, som er et inaktivt lakton, i leveren til den tilsvarende aktive beta-hydroksysyren, som er en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase (3-hydroksy-3-metylglutaryl-koenzym A-reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat, et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Simvastatin har vist å redusere både normale og forhøyede LDL-C-konsentrasjoner. LDL dannes fra very-low-density protein (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet.

Mekanismen til den LDL-senkende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av konsentrasjonen av VLDL-kolesterol (VLDL-C) og induksjon av LDL-reseptoren, og fører til nedsatt produksjon og økt katabolisering av LDL-C. Apolipoprotein B reduseres også vesentlig i løpet av behandlingen med simvastatin. I tillegg øker simvastatin moderat HDL-C og reduserer plasmatriglyserider. Som et resultat av disse endringene blir forholdet mellom totalkolesterol og HDL-C og mellom LDL-C og HDL-C redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Høy risiko for koronar hjertesykdom (CHD) eller eksisterende koronar hjertesykdom

I Heart Protection Study (HPS) ble effektene av behandling med simvastatin undersøkt hos 20 536 pasienter (i alderen 40–80 år), med eller uten hyperlipidemi, og med koronar hjertesykdom, andre okklusive arteriesykdommer eller diabetes mellitus. I denne studien ble 10 269 pasienter behandlet med simvastatin 40 mg/døgn og 10 267 pasienter ble behandlet med placebo, med en middelvarighet på 5 år. Ved basislinjen hadde 6793 pasienter (33 %) LDL-C-nivåer under 116 mg/dl. 5063 pasienter (25 %) hadde nivåer mellom 116 mg/dl og 135 mg/dl. 8680 pasienter (42 %) hadde høyere nivåer enn 135 mg/dl.

Behandling med simvastatin 40 mg/døgn sammenlignet med placebo reduserte signifikant risikoen for all dødelighet (1328 [12,9 %] for simvastatin-behandlede pasienter mot 1507 [14,7 %] for pasienter gitt placebo; $p=0,0003$) på grunn av en 18 % reduksjon i koronar dødsrate (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p=0,0005$; absolutt risikoreduksjon på 1,2 %). Reduksjonen i ikke-vaskulære dødsfall nådde ikke statistisk signifikans. Simvastatin reduserte også risikoen for alvorlige, koronare episoder (et sammensatt endepunkt av ikke-fatalt hjerteinfarkt eller CHD-dødsfall) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduserte behovet for koronare revaskulariseringsprosedyrer (inkludert koronararteriebypassgraft 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 % ($p < 0,0001$), noe som må tilskrives en 30 % reduksjon av iskemiske slag ($p < 0,0001$). I tillegg, i undergruppen med diabetes, reduserte simvastatin risikoen for å utvikle makrovaskulære komplikasjoner, inkludert perifere revaskulariseringsprosedyrer (kirurgi eller angioplastikk) og amputasjon av eller sårdannelse på nedre ekstremiteter med 21 % ($p = 0,0293$). Den proporsjonale reduksjonen av antall tilfeller var lik i hver undergruppe av pasienter studert, inkludert pasienter uten koronarsykdom, men med cerebrovaskulær eller perifer arteriesykdom, menn og kvinner, under eller over 70 år ved inkludering i studien, med eller uten hypertensjon og spesielt pasienter med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l ved inklusjon.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), undersøkte man effekten av behandling med simvastatin på total dødelighet hos 4444 pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og basislinje for totalt kolesterol på 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). I denne multisenters, randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studien ble pasientene med angina eller tidligere myokardinfarkt (MI) behandlet med diett, standard pleie og enten simvastatin, 20–40 mg/døgn ($n = 2221$), eller placebo ($n = 2223$), med en middelvarighet på 5,4 år. Simvastatin reduserte risikoen for dødsfall med 30 % (absolutt risikoreduksjon på 3,3 %). Risikoen for CHD-dødsfall ble redusert med 42 % (absolutt risikoreduksjon på 3,5 %). Simvastatin reduserte også risikoen for alvorlige koronare episoder (CHD-dødsfall pluss sykehusverifisert og stille ikke-fatalt MI) med 34 %. Videre reduserte simvastatin signifikant risikoen for fatale samt ikke-fatale cerebrovaskulære tilfeller (slag og forbigående iskemiske anfall) med 28 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene hva gjelder ikke-kardiovaskulær mortalitet.

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) undersøkte effekt av behandling med simvastatin 80 mg mot 20 mg (median oppfølging 6,7 år) på alvorlige vaskulære episoder (MVE; definert som fatal CHD, ikke-fatalt MI, koronar revaskuleringsprosedyre, ikke-fatalt eller fatalt slag eller perifer revaskuleringsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i insidens av MVE mellom de 2 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. Absolutt forskjell i LDL-C mellom de to gruppene i løpet av studieperioden var

0,35 ± 0,01 mmol/l. Sikkerhetsprofilen var lik i de to behandlingsgruppene, unntatt insidensen av myopati som var ca. 1,0 % hos pasienter på simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % hos pasienter på 20 mg. Omtrent halvparten av disse myopatitilfellene oppsto første behandlingsår. Insidens av myopati hvert påfølgende behandlingsår var ca. 0,1 %.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi

I studier som sammenligner effekt og sikkerhet av simvastatindoser på 10, 20, 40 og 80 mg daglig hos pasienter med hyperkolesterolemi, var gjennomsnittlig reduksjon av LDL-C henholdsvis 30, 38, 41 og 47 %. I studier på pasienter med kombinert (blandet) hyperlipidemi som inntok simvastatindoser på 40 mg og 80 mg, var middelreduksjonen av triglyserider henholdsvis 28 og 33 % (placebo: 2 %), og gjennomsnittlig økning av HDL-C var henholdsvis 13 og 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrik populasjon

I en dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble 175 pasienter (99 gutter i Tanners stadium II eller over og 76 jenter som hadde hatt menstruasjon i minst ett år) på 10-17 år (gjennomsnitt 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (heFH) randomisert til simvastatin eller placebo i 24 uker (hovedstudie). Inklusjon i studien krevde baseline LDL-C-nivå mellom 160 og 400 mg/dl og minst en forelder med LDL-C-nivå > 189 mg/dl. Simvastatindosen (én gang daglig, om kvelden) var 10 mg de første 8 ukene, 20 mg de neste 8 ukene og deretter 40 mg. I en 24 ukers forlengelse valgte 144 pasienter å fortsette behandlingen og fikk simvastatin 40 mg eller placebo.

Simvastatin reduserte signifikant plasmanivået av LDL-C, TG og Apo B. Resultater etter forlengelse til 48 uker var sammenlignbare med de i hovedstudien.

Etter 24 ukers behandling var gjennomsnittlig oppnådd LDL-C-verdi 124,9 mg/dl (64,0-289,0 mg/dl) i gruppen med simvastatin 40 mg sammenlignet med 207,8 mg/dl (128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Etter 24 ukers simvastatinbehandling (med doser som ble økt med 8 ukers mellomrom fra 10 til 20 og 40 mg daglig) hadde simvastatin redusert gjennomsnittlig LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % økning fra baseline) og Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) og median TG-nivå med 7,9 % (placebo: 3,2 %) og økt gjennomsnittlig HDL-C-nivå med 8,3 % (placebo: 3,6 %). Langtidseffekt av simvastatin på kardiovaskulære komplikasjoner hos barn med heFH er ukjent.

Sikkerhet og effekt av doser over 40 mg daglig er ikke undersøkt hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Langtidseffekt av simvastatinbehandling i barndommen med hensyn til reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Simvastatin er et inaktivt lakton som i stor grad hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende beta-hydroksysyren, en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen foregår hovedsakelig i leveren. Hydrolysehastigheten i humant plasma er svært lav.

De farmakokinetiske egenskapene er undersøkt hos voksne. Farmakokinetikkdata fra barn og ungdom er ikke tilgjengelige.

Absorpsjon

Hos mennesker blir simvastatin godt absorbert og gjennomgår utstrakt hepatisk førstepassasje-ekstraksjon. Ekstraksjonen i leveren avhenger av den hepatiske blodgjennomstrømningen. Leveren er det primære virkningsstedet for den aktive formen. Tilgjengeligheten av beta-hydroksysyren i den systemiske sirkulasjonen etter en oral dose med simvastatin ble funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av aktive hemmere nås ca. 1–2 timer etter inntak av simvastatin. Samtidig matinntak påvirker ikke absorpsjonen.

Farmakokinetikken av enkel og gjentatt dose simvastatin viste at ingen akkumulasjon av legemidlet forekom etter flere doser.

Distribusjon

Proteinbindingen for simvastatin og midlets aktive metabolitter er > 95 %.

Eliminasjon

Simvastatin er et substrat av CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5). Hovedmetabolittene av simvastatin i humant plasma er beta-hydroksysyren og fire andre aktive metabolitter. Etter en oral dose med radioaktivt simvastatin til menneske ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urinen og 60 % i fæces i løpet av 96 timer. Mengden gjenfunnet i fæces besto av galleutskilte metabolitter og uabsorbert legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av beta-hydroksysyre-metabolitten er gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer. Et gjennomsnitt på bare 0,3 % av den intravenøse dosen ble utskilt i urinen som hemmere.

Simvastatinsyre opptas aktivt i hepatocytene av transportproteinet OATP1B1.

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren BCRP.

Spesielle populasjoner

SLCO1B1-polymorfisme

Bærere av SLCO1B1-genets c.521T>C-allele har lavere OATP1B1-aktivitet. Gjennomsnittlig eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolitten, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere (CT) av C-allelet og 221 % hos homozygote (CC) bærere sammenlignet med pasienter med den vanligste genotypen (TT). Forekomsten av C-allelet er 18 % i den europeiske populasjonen. Pasienter med SLCO1B1-polymorfisme har økt risiko for økt eksponering for simvastatinsyre, som kan medføre økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle dyrestudier av farmakodynamikk, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet viser at det ikke er annen risiko for pasienten enn det man kan forvente på bakgrunn av den farmakologiske virkningsmekanismen. Ved maksimal tolerert dose hos både rotter og kanin førte simvastatin ikke til fosterskader, og hadde ikke påvirkning på fertilitet, reproduksjonsevne eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Butylhydroksyanisol (E320)
Askorbinsyre (E300)
Sitronsyremonohydrat (E330)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460a)
Pregelatinisert maisstivelse
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470B)

Filmdrasjering:

Hypromellose
Hydroksypropylcellulose (E464)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172) – for 10/20 mg.
Jernoksid, rødt (E172) – for 10/20/40/80 mg.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

10 mg og 80 mg: 5 år

20 mg og 40 mg: 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PVC/PE/PVdC/aluminium-blistere med 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: MTnr. 08-5739

20 mg: MTnr. 08-5740

40 mg: MTnr. 08-5741

80 mg: MTnr. 08-5742

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.03.2009 / 04.12.2011

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023