

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 71,49 mg laktosemonohydrat
20 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 142,84 mg laktosemonohydrat
40 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 285,68 mg laktosemonohydrat
80 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 571,12 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

10 mg: Lys rosa, oval filmdrasjert tablett (ca. 9 mm x 5 mm) med delestrek på ene siden.
20 mg: Gyllenbrun, oval filmdrasjert tablett (ca. 11 mm x 6 mm) med delestrek på ene siden.
40 mg: Rosa, oval filmdrasjert tablett (ca. 14 mm x 7 mm) med delestrek på ene siden.
80 mg: Mursteinsrød, oval filmdrasjert tablett (ca. 17 mm x 9 mm) med delestrek på ene siden.

10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg tablettene kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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-afereose) 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 5-80 mg/dag simvastatin 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 og ved høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har nådd behandlingsmålet på lavere doser og når nytten antas å være større enn mulig risiko (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

Basert på resultatene av en kontrollert, klinisk studie er anbefalt startdose simvastatin 40 mg/dag gitt om kvelden. Simvastatin bør 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.

Annen samtidig behandling

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

Dosen simvastatin bør ikke overskrive 10 mg/dag hos pasienter som samtidig behandles med fibrater, andre enn gemfibrosil (se pkt. 4.3), eller fenofibrat.

Dosen simvastatin bør ikke overskrive 20 mg/dag hos pasienter som behandles samtidig med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon vil vanligvis ikke være nødvendig.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min.) bør behov for doser over 10 mg/dag vurderes nøye og, hvis nødvendig, initieres med forsiktighet.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Anbefalt vanlig startdose er 10 mg en gang daglig, om kvelden, til barn og ungdom (gutter Tanner Stage II og over og jenter som er minst ett år etter menarche, 10 – 17 år gamle), med heterozygot

familiær hyperkolesterolemi. Barn og ungdom bør settes på en standard kolesterolsenkende diett før oppstart med simvastatinbehandling. Dietten bør fortsette under simvastatinbehandling.

Anbefalt doseområde er 10 – 40 mg/dag. Maksimal anbefalt dose er 40 mg/dag. Dosene bør individualiseres i henhold til anbefalt mål for behandlingen som anbefalt av pediatriske behandlingsretningslinjer (se pkt. 4.4 og 5.1). Eventuelle justeringer bør foretas med 4 ukers intervall eller mer.

Erfaring med simvastatin hos prepubertale barn er begrenset.

Administrasjonsmåte

Simvastatin er til oral bruk. Simvastatin 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 muskelsvakheter 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 myoglobinuri, 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 forskningsdatabase der 41.413 pasienter ble behandlet med simvastatin der 24.747 (ca. 60 %) ble inkludert i studier med median oppfølging i minst 4 år, var forekomsten av myopati henholdsvis ca. 0,03 % ved 20 mg, 0,08 % ved 40 mg og 0,61 % ved 80 mg/dag. I disse forsøkene ble pasientene fulgt opp nøye og noen legemidler som kunne føre til interaksjoner ble ekskludert.

I en klinisk studie der pasienter med tidligere hjerteinfarkt ble behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gjennomsnittlig oppfølging 6,7 år) var forekomsten av myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % for pasienter på 20 mg/dag. Ca. halvparten av disse tilfellene av myopati forekom i løpet av det første året av behandlingen. Forekomsten av myopati i hvert påfølgende år av behandlingen 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-reducerende 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 simvastatinsyre og øke risikoen for myopati og rbdomyolyse. 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 simvastatinsyre 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 avsnitt 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.

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 melde fra om eventuell uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet.

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

- Eldre (≥ 65 år)
- Kvinner
- Nyresvikt
- Ukontrollert hypotyreose
- Egen eller familiær arvelig muskelsykdom
- Tidligere muskeltoksitet med et statin eller et fibrat
- Alkoholmisbruk.

I slike tilfeller bør risikoen ved behandlingen veies opp mot mulig nytte, 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 ganger øvre normalgrense), 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 ganger øvre normalgrense) uten at det er utført kraftig fysisk aktivitet, bør behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv om S-CK-nivåene er < 5 ganger øvre normalgrense, kan det vurderes å avbryte behandlingen. Ved mistanke om myopati av annen årsak bør behandlingen avbrytes.

Det har vært svært sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og 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).

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.

En høyere grad av myopati er sett hos pasienter på 80 mg dose (se pkt. 5.1). Regelmessige CK-målinger anbefales da de er verdifulle til å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Men det er ingen garanti for at slik overvåking vil hindre myopati.

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

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

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

Risikoen for myopati og rbdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av simvastatin og potente hemmere av CYP3A4 (som itrakonazol, 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 rbdomyolyse øker også ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ved noen doser simvastatin (se pkt. 4.2 og 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 bør 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 rbdomyolyse bør ikke simvastatindosen overskride 10 mg daglig hos pasienter som samtidig bruker andre fibrater, unntatt fenofibrat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Forsiktighet bør 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 før det har gått syv dager etter avsluttet fusidinsyrebehandling. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må behandling med statin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Det har vært rapporter om rbdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som har fått fusidinsyre og statiner i kombinasjon (se pkt. 4.5). Pasienten må informeres om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandling kan startes opp igjen syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

Under 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 brystkrefresistensprotein (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 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).

Hepatiske effekter

I kliniske studier er det sett vedvarende økning i serumtransaminaser (til > 3 ganger øvre normalgrense) 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 en dose på 80 mg, bør få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 80 mg og deretter regelmessig (f. eks. hvert halvår) det første behandlingsåret. Spesiell oppmerksomhet bør utvises hos pasienter som utvikler økning i serumtransaminaser. Hos disse pasientene bør målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til 3 ganger øvre normalgrensen 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).

Det har etter markedsføring blitt 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.

Legemidlet må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol.

Som for andre lipidsenkende midler er moderat økning i serumtransaminaser (< 3 ganger øvre normalgrensen) 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 i midlertidig av reduksjonen i vaskulær risiko statiner gir, derfor bør ikke dette være grunnlag for å stoppe behandlingen. Pasienter i risikozonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/L, BMI>30kg/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 dyspne, ikke-produktiv hoste og forverring av generell helse (fatigue, vekttap og feber). Hvis man mistenker at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom bør statinbehandlingen avsluttes.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av simvastatin er evaluert i en kontrollert klinisk studie med pasienter i alderen 10 – 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, med unge gutter Tanner Stage II og over og jenter som er minst 1 år etter menarche. Pasienter som ble behandlet med simvastatin hadde en bivirkningsprofil som generelt var lik den for pasienter behandlet med placebo.

Doser større enn 40 mg er ikke undersøkt i denne gruppen. I denne begrensede kontrollerte studien er det ikke oppdaget noen effekt på vekst eller seksuell modning hos de unge guttene eller jentene, eller noen effekt på menstruasjonssyklusens lengde hos jentene. (se pkt. 4.2, 4.8, og 5.1).

Unge kvinner bør få råd om passende prevensjonsmidler mens de får simvastatinbehandling (se pkt. 4.3 og 4.6). Hos pasienter < 18 år er effekt og sikkerhet ikke undersøkt for behandlingsperioder > 48 ukers varighet og langvarig effekt på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ikke kjent.

Simvastatin er ikke undersøkt hos pasienter yngre enn 10 år, heller ikke hos prepubertale barn og jenter før menarche.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon 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 er kun utført på 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 gemfibrozil 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 er forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for interagerende legemidler er oppsummert i tabellen under (ytterligere detaljer er gitt i teksten; se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Legemiddelinteraksjoner forbundet med økt risiko for myopati/rabdomyolyse	
Interagerende legemidler	Forskrivningsanbefalinger
Potente CYP3A4-hemmere: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrosil	Kontraindisert med simvastatin

Andre fibrater (unntatt fenofibrat)	Simvastatindosen må ikke overskride 10 mg simvastatin daglig
Fusidinsyre	Anbefales ikke med simvastatin.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Simvastatindosen må ikke overskride 20 mg 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 anbefales ikke
Grapefruktjuice	Unngå grapefruktjuice under behandling med simvastatin.

Andre legemidlers effekt på simvastatin

Interaksjoner med 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, voriconazol, 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 betahydroksysyremetabolitten). Telitromycin førte til en 11 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre.

Kombinasjon med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, voriconazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat er kontraindisert. Det gjelder også gemfibrosil, ciklosporin og danazol (se pkt. 4.3). Dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (stoffer 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 administrasjon av simvastatin og flukonazol er rapportert (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

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

Danazol

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er økt ved samtidig inntak av danazol med simvastatin. Derfor er samtidig bruk med 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 glukuronidering og/eller OATP1B1 (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk av gemfibrosil er kontraindisert.

Fusidinsyre

Risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse kan være økt ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge deler) er ikke kjent. Det har vært tilfeller av rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen 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 høyere doser simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie ble myopati rapportert hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg og amiodaron. Derfor bør simvastatindosen 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 ga samtidig behandling med verapamil en 2,3-ganger økning av eksponeringen for simvastatinsyre, trolig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør dosen simvastatin ikke overstige 20 mg daglig hos pasienter som samtidig får verapamil..

- *Diltiazem*

Risikoen for myopati og rabdomyolyse hos pasienter som fikk simvastatin 80 mg er økt ved samtidig inntak av diltiazem (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 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med diltiazem.

- *Amlodipin*

Pasienter som behandles med amlodipin sammen med 80 mg 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). Simvastatindosen 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 transportprotein OATP1B1. Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer transportprotein 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 er forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre). I en farmakokinetisk studie resulterte samtidig administrasjon av en enkelt dose nikotinsyre 2 g med forlenget frisetting sammen med simvastatin 20 mg i en moderat økning av AUC for simvastatin og simvastatinsyre og i C_{\max} for 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 opp mot potensiell nytte. Simvastatin hadde ikke effekt på plasmanivåene til tikagrelor. Samtidig bruk av tikagrelor og simvastatin i doser høyere enn 40 mg daglig anbefales ikke.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. 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

Det er rapportert om tilfeller av myopati og rabdomyolyse ved samtidig inntak av kolkisin og simvastatin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å ha tett klinisk monitorering av pasienter som tar 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

På grunn av at rifampicin er en potent CYP3A4-induserer av kan pasienter som får langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling mot tuberkulose) få nedsatt effekt av simvastatin. I en farmakokinetikkstudie på friske, frivillige ble arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig inntak av rifampicin.

Effekt av simvastatin på farmakokinetikken til andre legemidler

Simvastatin har ingen hemmende effekt på cytokrom P450 3A4. Det forventes derfor ikke at simvastatin påvirker plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via cytokrom P450 3A4.

Orale antikoagulantia

I to kliniske studier, en 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, bør 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 skal simvastatin ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med simvastatin bør 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, skal 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 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 4.444 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".

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 sammenlignbare for pasienter som fikk simvastatin 40 mg og pasienter som fikk placebo i de gjennomsnittlig 5 årene som studien varte. Avbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (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 ganger øvre normalgrensen 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 i fra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: anafylaksi

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: insomnia

Ikke kjent: depresjon

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: hodepine, parestesi, svimmelhet, perifer neuropati

Svært sjeldne: nedsatt hukommelse

Ikke kjent: myasthenia gravis

Øyesykdommer

Sjeldne: sløret syn, synssvekkelse

Ikke kjent: okulær myasteni

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: forstoppelse, magesmerter, 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, kløe, alopeci

Svært sjeldne: lichenoid legemiddelreaksjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: myopati* (inklusive muskalgik), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4) myalgi, muskeltremor

* I en klinisk studie var myopati vanlig forekommende hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter som fikk 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % mot 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Svært sjeldne: muskelruptur

Ikke kjent: tendonopati, av og til med komplisert ruptur, immunmediert nekrotiserende myopati (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, urtikaria, fotosensitivitet, feber, rødme, dyspné 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, glemshet, amnesi, 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 bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med noen statiner:

- Søvnforstyrrelser inkludert mareritt
- Seksuell dysfunksjon
- Tilfeller av interstitial lungesykdom, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvens vil avhenge av om andre risikofaktorer er tilstede (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen).

Pediatrisk populasjon

I en 48-ukers studie med barn og unge (gutter Tanner Stage II og over og jenter som var minst et år etter menarche) i alderen 10 – 17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n=175), var sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen til gruppen som ble behandlet med simvastatin generelt lik den for gruppen som ble behandlet med placebo. Langvarige effekter på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ikke kjent. Hittil er ingen tilstrekkelige data tilgjengelig etter et 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

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-reduktasehemmere.

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-hydroksy-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 totalkolesterol 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 6.793 pasienter (33 %) LDL-kolesterolnivå under 116 mg/dl, 5.063 pasienter (25 %) hadde nivåer mellom 116 mg/dl og 135 mg/dl, og 8.680 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 bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon) 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/l ved inklusjon i studien.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ble effekten av behandling med simvastatin på total dødelighet vurdert hos 4.444 pasienter med CHD og utgangsverdi for kolesterol på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudien ble pasienter med angina eller et tidligere gjennomgått myokardinfarkt (MI) behandlet med diett, standardbehandling og enten simvastatin 20-40 mg daglig ($n = 2.221$) eller placebo ($n = 2.223$). 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-fatale 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.

Studiet av effektiviteten av ytterligere reduksjoner i kolesterol og homocystein (SEARCH) evaluerte effekten av behandling med simvastatin 80 mg mot 20 mg (median oppfølging 6,7 år) på større vaskulære hendelser (MVEs, definert som dødelig CHD, ikke-dødelige MI, koronar revaskulariseringsprosedyre, ikke-dødelige eller livstruende slag, eller perifer

revaskulariseringsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen betydelig forskjell i forekomsten av MVE mellom de to gruppene; simvastatin 20 mg (n=1553; 25,7 %) mot simvastatin 80 mg (n=1477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % KI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskjell i LDL-C mellom de to gruppene i løpet av studien var $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Sikkerhetsprofilene var like mellom de to behandlingsgruppene, bortsett fra at forekomsten av myopati var ca. 1,0 % for pasienter på simvastatin 80 mg sammenlignet med 0,02 % for pasienter på 20 mg. Omtrent halvparten av disse myopati-tilfellene skjedde i løpet av det første behandlingsåret. Insidensen av myopati i 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 dobbelt-blind, placebokontrollert studie ble 175 pasienter (99 gutter Tanner Stage II og over og 76 jenter som var minst 1 år etter menarche) i alderen 10 – 17 år (gjennomsnittlig alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (heFH) randomisert til simvastatin eller placebo i 24 uker (basalstudie). Inklusjon i studien krevde et LDL-C nivå på mellom 160 og 400 mg/dl før behandling og minst en forelder med et LDL-C nivå > 189 mg/dl. Dosering av simvastatin (en gang daglig om kvelden) var 10 mg i de første 8 ukene, 20 mg de neste 8 ukene og 40 mg deretter. I en 24 ukers forlengelse ble 144 pasienter utvalgt til fortsettelsesbehandling og fikk simvastatin 40 mg eller placebo.

Simvastatin reduserte signifikant plasmanivåer av LDL-C, TG og Apo B. Resultater fra forlengelsesstudien etter 48 uker var sammenlignbare med dem som ble observert i basalstudien. Etter 24 uker med behandling var gjennomsnittlig oppnådde LDL-C verdier 124,9 mg/dl (spredning: 64,0 – 289,0 mg/dl) i simvastatin 40 mg-gruppen, sammenlignet med 207,8 mg/dl (spredning: 128,0 – 334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Etter 24 uker med simvastatinbehandling (med doser økende fra 10, 20 og opp til 40 mg daglig i 8 ukers intervaller), reduserte simvastatin gjennomsnittlig LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % økning fra før behandling), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %), og median TG-nivåer med 7,9 % (placebo 3,2 %) og økte gjennomsnittlige HDL-nivåer med 8,3 % (placebo 3,6 %). Langvarige fordeler av simvastatin på kardiovaskulære hendelser hos barn med heFH er ikke kjent.

Sikkerhet og effekt av doser over 40 mg daglig er ikke studert hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Langvarige effekter av simvastatinbehandling i barndommen for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder ikke dokumentert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Farmakokinetiske egenskaper er 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. Betahydroksysyrens 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 til enkel og gjentatt dose simvastatin viste at legemidlet ikke akkumuleres ved gjentatt dosering.

Distribusjon

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

Utskillelse

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.

Transportøren OATP1B1 tar aktivt opp simvastatin i hepatocytene.

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 hovedmetabolitten 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 en risiko for økt eksponering av simvastatin, som kan føre til økt risiko for rbdomyolyse (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 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse, pregelatinisert
Butylhydrokysyanisol (E320)
Magnesiumstearat
Askorbinsyre
Sitronsyremonohydrat

Filmdrasjering:

Alle styrker:
Hypromellose (E464)

Laktosemonohydrat
Titandioksid (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Triacetin (E1518)
Rødt jernoksid (E172)
80 mg:
Gult jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)
10 & 20 mg:
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

10 mg, 20 mg og 40 mg:
HDPE-tablettbokser: Etter første åpning: 6 måneder.

80 mg:
HDPE-tablettbokser: Etter første åpning: 10 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger:

10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 og 250 tabletter - Sykehuspakning 50x1 tabletter i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVDC/Al blisterbrett i en pappe.

20 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 og 250 tabletter - Sykehuspakning 50x1 tabletter i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVDC/Al blisterbrett i en pappe.

40 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 og 250 tabletter - Sykehuspakning 50x1 tabletter i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVDC/Al blisterbrett i en pappe.

80 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 og 250 tabletter - Sykehuspakning 50x1 tabletter i hvite, ugjennomsiktige PVC/PE/PVDC/Al blisterbrett i en pappe.

Bokser:

10 mg & 20 mg: 250 tabletter i 75 ml hvite, ugjennomsiktige HDPE-tablettbokser med barnesikkert skruelukk med tørremiddel i en pappe.

40 mg: 250 tabletter i 150 ml hvite, ugjennomsiktige HDPE-tablettbokser med barnesikkert skruelukk med tørremiddel i en pappe.

80 mg: 250 tabletter i 400 ml hvite, ugjennomsiktige HDPE-tablettbokser med barnesikkert skruelukk med tørremiddel i en pappe.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 10-7521
20 mg: 10-7522
40 mg: 10-7523
80 mg: 10-7524

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.10.2011
Dato for siste fornyelse: 31.12.2014

10. OPPDATERINGSDATO

28.03.2023