

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Simvastatin Stada 10 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin Stada 20 mg filmdragerade tabletter
Simvastatin Stada 40 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 20 mg eller 40 mg simvastatin.

Hjälpämnen med känd effekt:

För Simvastatin Stada 10 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 74,50 mg laktos.

För Simvastatin Stada 20 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 149,0 mg laktos.

För Simvastatin Stada 40 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 298,0 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Simvastatin Stada 10 mg filmdragerade tabletter: Vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "SVT" och "10" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Simvastatin Stada 20 mg filmdragerade tabletter: Vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "SVT" och "20" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

Simvastatin Stada 40 mg filmdragerade tabletter: Vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "SVT" och "40" på ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

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

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) som tillägg till diet och annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) eller när sådan behandling inte är lämplig.

Kardiovaskulär prevention

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringsintervallet är 5-80 mg/dag avsimvastatin, givet oralt som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras i intervall om minst 4 veckor till som mest 80 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Dosen om 80 mg rekommenderas enbart till patienter med allvarlig hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte har uppnått sina behandlingsmål på lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hyperkolesterolemi

Patienter bör få en kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen med simvastatin. Den vanliga startdosen är 10-20 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en stor reduktion av LDL-C (mer än 45 %) kan inleda med 20-40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultat från kontrollerade kliniska studier är den rekommenderade startdosen för simvastatin 40 mg/dag på kvällen. Simvastatin skall användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

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

Kardiovaskulär prevention

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

Annan samtidig behandling

Simvastatin Stada är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrebindande resiner. Dosering bör ske antingen >2 timmar eller >4 timmar efter administrering av resiner.

Hos patienter som samtidigt med Simvastatin Stada behandlas med fibrater, andre än gemfibrozil (se avsnitt 4.3) eller fenofibrat, bör dosen av Simvastatin Stada inte överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med Simvastatin Stada behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir bör dosen av Simvastatin Stada inte överskrida 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Ingen ändring av dosen bör vara nödvändig till patienter med måttlig nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) bör doser över 10 mg/dag noggrant övervägas, och om nödvändigt, implementeras med försiktighet.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

För barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor som är minst ett år efter menarche, 10–17 år gamla) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade dosen 10 mg varje kväll. Barn och ungdomar bör sättas på en kolesterolsänkande diet innan behandling med simvastatin påbörjas; och dieten bör fortgå under simvastatinbehandlingen.

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

Erfarenheten av Simvastatin till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjda aminotransferaser av okänd genes.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med potenta CYP 3A4-hämmare läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) (t.ex. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Samtidig behandling med gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Hos patienter med HoFH, samtidig behandling med lomitapid och doser av simvastatin >40 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

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

Som med andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en databas med resultat från kliniska studier där 41 413 patienter som behandlats med simvastatin ingår, hade 24 747 (cirka 60 %) inkluderats i studier med en uppföljning i median i 4 år eller längre, var incidensen för myopati ungefär 0,03 %, 0,08 % respektive 0,61 % vid doserna 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa studier följdes patienterna noga och vissa interagerande läkemedel hade exkluderats.

I en klinisk studie där patienter med tidigare hjärtinfarkt behandlades med simvastatin 80 mg/dag (uppföljning i genomsnitt 6,7 år) var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med 0,02 % hos patienter med 20 mg/dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 % (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Risken för myopati är högre hos patienter som behandlas med simvastatin 80 mg jämfört med andra statinbaserade behandlingar med likvärdig LDL-C-sänkande effekt. Dosen med simvastatin 80 mg bör därför endast användas hos patienter med svår hyperkolesterolemi, med hög risk för kardiovaskulära komplikationer och som inte uppnått sina behandlingsmål vid lägre doser och där fördelarna förväntas överväga de potentiella riskerna. För patienter som tar simvastatin 80 mg och som dessutom behöver behandling med ett interagerande läkemedel bör en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statinbaserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktion användas (se nedan, *Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner* och avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

I en klinisk studie där patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom behandlades med simvastatin 40 mg/dag (median uppföljning 3,9 år) var incidensen av myopati cirka 0,05% hos patienter med icke-kinesiskt ursprung (n = 7367) jämfört med 0,24% hos patienter med kinesiskt ursprung (n = 5468). Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, bör försiktighet iakttas vid förskrivning av simvastatin till patienter av asiatiskt ursprung och lägsta möjliga dos användas.

Nedsatt funktion hos transportproteiner

Nedsatt funktion hos OATP-transportproteiner i levern kan öka systemexponeringen av simvastatinsyra och öka risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan uppträda som ett resultat av hämning av interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter som bär på SLCO1B1-genallelen (c.521T>C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemexponering av simvastatinsyra och en ökad risk för myopati. Risken för myopati relaterad till högdos (80 mg) simvastatin är i allmänhet ca. 1 % utan genetisk testning. Baserat på resultaten från SEARCH-studien har bärare av homozygot C allel (också kallad CC) behandlade med 80 mg en 15 % högre risk för myopati inom ett år, medan risken hos bärare av heterozygot C allel (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter som har den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2). Om möjligt bör genotypning för förekomst av C-allelen beaktas som en del av nytta-riskutvärderingen innan förskrivning av 80 mg simvastatin för enskilda patienter och höga doser undvikas hos de som bär av CC-genotypen. Frånvaro av denna gen vid genotypning utesluter dock inte att myopati fortfarande kan förekomma.

Mätningar av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör ej ske efter ansträngande träning eller när andra orsaker till CK-stegring förekommer eftersom detta kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (>5 x ULN), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med simvastatin, eller vid doshöjning av simvastatin, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmär, ömhet eller svaghet.

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

- Äldre (ålder >65 år)
- Hos kvinnor

- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoidism
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen
- Tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat
- Alkoholmissbruk.

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med en statin eller fibrat skall behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($>5 \times \text{ULN}$) bör behandling ej påbörjas.

Under behandlingen

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

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

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

En högre frekvens av myopati har observerats hos patienter som titreras till dosen om 80 mg (se avsnitt 5.1). Regelbundna CK mätningar rekommenderas då de kan vara användbara i identifieringen av subkliniska fall av myopati. Det finns dock inga garantier för att sådan övervakning förhindrar myopati.

Behandling med simvastatin bör tillfälligt avbrytas några dagar före omfattande kirurgi och när större medicinska eller kirurgiska tillstånd uppkommer.

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

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

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

Följaktligen, vad gäller CYP3A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin och itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka

5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste ett tillfälligt uppehåll i behandling med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Vidare bör försiktighet iakttas vid samtidig behandling med simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4-hämmare: flukonazol, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Samtidig behandling med simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) p.g.a ökad risk för myopati och rabdomyolys. Dosen av simvastatin bör inte överskrida 10 mg per dag hos patienter som samtidigt behandlas med andra fibrater, andra än fenofibrat (se avsnitt 4.2 och 4.5). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin, då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Simvastatin ska inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandling avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådas att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet. Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra. I exceptionella fall, när förlängd behandling av systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av simvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall under noggrann medicinsk övervakning.

Kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 20 mg dagligen tillsammans med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bör undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Hos patienter med HoFH, ska kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 40 mg dagligen tillsammans med lomitapid undvikas. (Se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Patienter som tillsammans med simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4 vid terapeutiska doser, kan ha ökad risk för myopati. När simvastatin ges tillsammans med en måttlig CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 2-5-faldigt), kan en dosjustering av simvastatin vara nödvändig. För vissa måttliga CYP3A4-hämmare såsom diltiazem, rekommenderas simvastatin 20 mg som högsta dos (se avsnitt 4.2).

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

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

I en klinisk studie (median uppföljning 3,9 år) på patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och med välkontrollerade LDL-C-nivåer med simvastatin 40 mg/dag, med eller utan ezetimib 10 mg, såg man inga ytterligare fördelar med avseende på kardiovaskulära händelser med tillägg av r (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande niacin noga väga

de potentiella fördelarna mot riskerna och bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna.

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropirant 2000 mg/40 mg med modifierad frisättning. Då den enda asiatiska populationen som utvärderades i denna kliniska studie var av kinesiskt ursprung, och då incidensen av myopati är högre hos patienter med kinesiskt ursprung än hos patienter med icke-kinesiskt ursprung, rekommenderas inte samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) hos patienter av asiatiskt ursprung.

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

Daptomycin

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

Myasthenia gravis/okulär myasteni

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

Leverpåverkan

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

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg dosen bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 80 mg dosen, samt därefter med jämna mellanrum (t.ex. halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iakttas för patienter som utvecklar aminotransferasförhöjningar och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om aminotransnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till $3 \times$ ULN och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Notera att ALAT kan härstamma från muskel. Stigande ALAT tillsammans med CK kan därför tyda på myopati (se ovan *Myopati/rabdomyolys*).

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om fatal och icke-fatal leversvikt hos patienter behandlade med statiner inklusive simvastatin, rapporterats. Om allvarlig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot inträffar under behandling med simvastatin, avbryt omedelbar behandling. Om en alternativ etiologi inte hittas, återuppta inte behandling med simvastatin.

Produkten bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Liksom andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga ($<3 \times \text{ULN}$) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående samt åtföljdes ej av några symtom och avbrytande av behandlingen behövdes således ej.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Interstitiell lungsjukdom

I enstaka fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, inkluderande simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för simvastatin hos patienter, 10-17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, har utvärderats i en kontrollerad klinisk prövning med tonårspojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor, minst ett år efter menarche. Patienter behandlade med simvastatin hade i allmänhet en likartad biverkningsprofil jämfört med patienter behandlade med placebo. **Doser över 40 mg har inte studerats i denna population.** I den begränsade kontrollerade studien sågs ingen mätbar effekt på tillväxt eller sexuell mognad hos unga pojkar och flickor och ingen effekt på menstruationscykelns längd hos flickor (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1). Unga kvinnor bör få rådgivning om lämplig preventivmedelsmetod vid behandling med simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.6). Hos patienter under 18 år har inte effekt och säkerhet studerats för behandlingsperioder längre än 48 veckor och långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Simvastatin har varken studerats hos patienter under 10 år, prepubertala barn eller hos flickor före menarche.

Hiälpämne

Laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, ökar vid samtidig behandling med fibrater. Dessutom föreligger en farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, vilken resulterar i förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se nedan *Farmakokinetiska interaktioner* samt avsnitt 4.3 och 4.4). Då simvastatin och fenofibrat används samtidigt, finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive preparat. Tillräckliga farmakovigilans och farmakokinetiska data finns ej för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/ rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Förskrivningsrekommendationer för interagerande substanser är sammanställda i tabellen nedan (ytterligare information lämnas i texten, se även avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner som innebär ökad risk för myopati/rabdomyolys

Interagerande substanser	Förskrivningsrekommendationer
<i>Potentia CYP3A4-inhibitorer, t.ex.:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindicerat med simvastatin
Andra fibrater (utom fenofibrater)	Överskrid inte 10 mg simvastatin dagligen.
Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin
Niacin (nikotinsyra) ≥ 1 g/dag)	
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Överskrid inte 20 mg simvastatin dagligen
Daptomycin	Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken (se avsnitt 4.4)
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 40 mg simvastatin dagligen
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice vid behandling med simvastatin

Interaktion via hämning av CYP3A4

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4 substrat. Potenta hämmare av P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidigt intag av itraconazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxysyra-metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra.

Kombination med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat är kontraindicerad, liksom gemfibrozil, ciklosporin och danazol (se avsnitt 4.3). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) är oundvikligt, ska ett uppehåll i behandling med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingsperioden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4 hämmare: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Flukonazol

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

Ciklosporin Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Samtidig behandling med ciklosporin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ciklosporin har visats öka AUC för HMG-CoA-reduktashämmare, verkningsmekanismen är dock inte helt klarlagd. Ökningen i AUC för simvastatinsyra är troligen delvis på grund av hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. Samtidig behandling med danazol är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Gemfibrozil

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

Fusidinsyra

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

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

Amiodaron

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

Kalciumflödeshämmare

- *Verapamil*: Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis till viss del på grund av hämning av CYP3A4. Simvastatindosen bör därför inte överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med verapamil.
- *Diltiazem*: Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av diltiazem och simvastatin 80 mg (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av hämning av CYP3A4. Dosen av simvastatin bör därför inte överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.
- *Amlodipin*: Patienter med samtidig behandling med amlodipin och simvastatin löper en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av amlodipin en 1,6-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. Dosen av simvastatin bör därför inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amlodipin.

Lomitapid

Risken för myopati och rabdomyolys kan öka vid samtidig behandling med lomitapid och simvastatin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos patienter med HoFH ska därför dosen av simvastatin inte överstiga 40 mg dagligen om patienten samtidigt behandlas med lomitapid.

Måttliga CYP3A4-hämmare

Patienter som tillsammans med simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin, tar andra läkemedel med måttlig hämmande effekt på CYP3A4, kan ha ökad risk för myopati (se avsnitt 4.4).

Hämmare av transportproteinet OATP1B1

Simvastatinsyra är ett substrat för transportproteinet OATP1B1. Samtidig användning av läkemedel som hämmar transportproteinet OATP1B1 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatinsyra och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP, inklusive läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir, kan leda till ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Niacin (nikotinsyra)

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra). I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av en engångsdos nikotinsyra med förlängd frisättning 2 g och simvastatin 20 mg i en måttlig ökning av AUC för simvastatin och simvastatinsyra och av $C_{\max}$ för plasmakoncentrationen av simvastatin.

Grapefruktjuice

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

Kolkicin

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

Daptomycin

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

Rifampicin

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

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

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

Orala antikoagulantia

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Trots att det ej finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar Simvastatin Stada eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från incidensen hos

normalpopulationen, kan behandling med Simvastatin Stada hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Arterioskleros är en kronisk process, och ordinerat avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten påverkan på långtidsriskerna som är associerade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar skall Simvastatin Stada inte användas hos kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Simvastatin Stada skall avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan ej är gravid (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar, skall kvinnor som använder Simvastatin Stada ej amma sina barn (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekterna av simvastatin på human fertilitet. Simvastatin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Simvastatin Stada har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man dock ta hänsyn till att sällsynta fall av yrsel rapporterats efter godkännandet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av följande biverkningar, som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännandet, är indelade baserat på utvärdering av deras incidensgrad i stora långtids-placebokontrollerade kliniska studier bland annat HPS och 4S med 20 536 respektive 4 444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS sågs enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, transaminasstegring samt CK. I 4S, noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som "sällsynta".

I HPS (se avsnitt 5.1) som involverade 20 536 patienter behandlade med simvastatin 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patienter behandlade med simvastatin 40 mg och patienter behandlade med placebo över i genomsnitt 5 år av studien. Avbrytandefrekvensen på grund av biverkningar var jämförbar (4,8 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg jämfört med 5,1 % hos patienter behandlade med placebo). Incidensen av myopati var <0,1 % hos patienter behandlade med simvastatin 40 mg. Förhöjda transaminaser (>3 x ULN bekräftat genom upprepat test) uppträdde hos 0,21 % (n = 21) av patienterna som behandlades med simvastatin 40 mg jämfört med 0,09 % (n = 9) av patienterna som behandlades med placebo.

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

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: anemi.

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: anafylaksi.

Psykiska störningar:

Mycket sällsynta: insomni.

Ingen känd frekvens: depression.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: huvudvärk, parastesier, yrsel, perifer neuropati.

Mycket sällsynta: nedsatt minnesförmåga.

Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis.

Ögon

Sällsynta: dimsyn, nedsatt syn.

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit/gulsot.

Mycket sällsynta: fatal och icke-fatal leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: klåda, hudutslag, håravfall.

Mycket sällsynta: läkemedelsrelaterade likenoida utslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: myopati* (inklusive myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramp.

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

Mycket sällsynta: muskelbristning.

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

** Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati utan signifikant inflammation; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: erektil dysfunktion.

Mycket sällsynta: gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: asteni.

Ett överkänslighetssyndrom bestående av några av följande symtom har rapporterats i sällsynta fall: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Undersökningar

Sällsynta: förhöjningar i serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, γ -glutamyltransferas) (se avsnitt 4.4 Leverpåverkan), förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjningar i serum CK-värden (se avsnitt 4.4).

Förhöjda värden av HbA1c och fasteserumglukos har rapporterats med statiner, inklusive simvastatin.

Efter godkännandet av läkemedlet har ett fåtal rapporter om kognitiv försämring (t.ex. minnesförlust, glömska, amnesi, försämrat minne, förvirring) i samband med statinanvändning, inklusive simvastatin, rapporterats. Dessa fall är vanligtvis icke allvarliga och reversibla vid avbrytande av statinbehandling, med olika tid för symtomdebut (1 dag till år) och försvinnande av symtom (3 veckor i median).

Följande biverkningar har dessutom rapporterats för vissa statiner:

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

Pediatrisk population

I en 48 veckor lång studie inkluderande barn och ungdomar (pojkar i Tannerstadium 2 och över samt flickor minst ett år efter menarche) 10-17 år gamla med heterozygot familjär hyperkolesterolemi ($n = 175$), var säkerhets- och toleransprofilen i allmänhet likartad i gruppen behandlad med simvastatin jämfört med placebogruppen. Långtidseffekter på den fysiska, intellektuella och sexuella mognaden är okänd. Tillräckliga data rörande behandling för längre tid än ett år saknas ännu (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktashämmare

ATC-kod: C10AA01

Verkningsmekanism

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

Simvastatin har visats minska både normala och förhöjda LDL-C-koncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affinititeten till LDL-receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av simvastatin kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med simvastatin. Simvastatin ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma-TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-C samt LDL- till HDL-C.

Klinisk effekt och säkerhet

Hög risk för kranskärslsjukdom (CHD) eller etablerad kranskärslsjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av simvastatin hos 20 536 patienter (ålder 40-80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärslsjukdom, andra aterosklerotiska kärlsjukdomar eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med simvastatin 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid utgångsläge hade 6 793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg/dl (3,0 mmol/l); 5 063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl (3,0 mmol/l) och 135 mg/dl (3,5 mmol/l); 8 680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl (3,5 mmol/l).

Jämfört med placebo minskade behandling med simvastatin 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten (1 328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1 507 [14,7 %] för patienter som erhållit placebo; $p = 0,0003$), på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärslsjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$ absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde ej statistisk signifikans. Simvastatin minskade även risken för allvarliga kranskärslshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärslsjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin minskade behovet av revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronara revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade simvastatin dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskuleringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärslsjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdande i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och noterbart de med LDL-kolesterol lägre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-studien) studerades man effekten av simvastatinbehandling på totalmortaliteten hos 4 444 patienter med kranskärslsjukdom och ett utgångsvärde på totalkolesterol på 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och

antingen simvastatin 20-40 mg/dag (n=2221) eller placebo (n=2223) under genomsnittstiden 5,4 år. Simvastatin minskade risken för dödlighet med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärslsjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kardiella dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) utvärderades behandlingseffekten av simvastatin 80 mg jämfört med 20 mg (uppföljning i median 6,7 år) på allvarliga vaskulära händelser (definierat som fatal kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg (n = 1 553; 25,7%) jämfört med simvastatin 80 mg (n = 1 477; 24,5%); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88 - 1,01. Den absoluta skillnaden i LDL-C mellan de två grupperna var genomgående under studien $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Biverkningsprofilen var likvärdig i de två behandlingsgrupperna förutom att incidensen av myopati var cirka 1,0 % hos patienter med simvastatin 80 mg jämfört med 0,02 % hos patienter med simvastatin 20 mg. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande års behandling var cirka 0,1 %.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

I jämförande studier på effekt och säkerhet av simvastatin 10, 20, 30, 40 och 80 mg dagligen hos patienter med hyperkolesterolemi, var den genomsnittliga sänkningen av LDL-C 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi som stod på simvastatin 40 mg och 80 mg, var den genomsnittliga triglyceridsänkningen 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och den genomsnittliga HDL-C ökningen var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrisk population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium 2 och över samt 76 flickor, minst ett år efter menarche) 10-17 år gamla (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (heFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en basal LDL-C nivå på mellan 160 och 400 mg/dl och minst en förälder med en LDL-C nivå över 189 mg/dl. Simvastatindosen (en gång dagligen till kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg de efterföljande 8 veckorna och därefter 40 mg. I en 24 veckors förlängningsstudie valdes 144 patienter ut för att fortsätta studien med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin minskade plasmanivåerna av LDL-C, TG och Apo B signifikant. Resultaten från förlängningsstudien efter 48 veckor var jämförbara med resultaten som observerats i grundstudien. Efter 24 veckors behandling, var det i medeltal uppnådda LDL-C värdet 124,9 mg/dl (intervall: 64,0-289,0 mg/dl) i 40 mg simvastatingruppen jämfört med 207,8 mg/dl (intervall: 128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga målorganet för effekt. Tillgängligheten av beta-hydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås efter cirka 1-2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födointag påverkar ej absorptionen.

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

Distribution

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

Eliminering

Simvastatin är ett CYP 3A4-substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en peroraldos av radioaktivt simvastatin till människa, utsöndras 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndras i galla och icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av IV-dosen i urinen som hämmare.

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

Särskilda populationer

SLCO1B1 polymorfism

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse

Butylhydroxianisol (E320)

Magnesiumstearat

Talk

Filmdragering:

Hydroxietylcellulosa

Hypromellos

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.

Blister i aluminiumdospåse: 18 månader.

HDPE-burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg:

PVC/PE/PVDC/Al-bliester och PVC/PE/PVDC/Al-bliester i aluminiumdospåse:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 och 250 filmdragerade tabletter.

20 mg:

PVC/PE/PVDC/Al-bliester och PVC/PE/PVDC/Al-bliester i aluminiumdospåse:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120 och 250 filmdragerade tabletter.

40 mg:

PVC/PE/PVDC/Al-bliester:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 105, 110, 112, 120 och 250 filmdragerade tabletter.

PVC/PE/PVDC/Al-bliester i aluminiumdospåse:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120 och 250 filmdragerade tabletter.

10, 20, 40 mg:

HDPE-burk med barnsäker PP förslutning och aluminiumförslutning:

100 filmdragerade tabletter och 300, 500 och 1000 filmdragerade tabletter för sjukhusbruk.

20 mg:

HDPE burk (30 ml) med polypropen säkerhetsförsegling med integrerad kiselgel innehållande 30 och 100 filmdragerade tabletter.

40 mg:

HDPE burk (75 ml) med polypropen säkerhetsförsegling med integrerad kiselgel innehållande 30 och 100 filmdragerade tabletter.

20 mg:

HDPE burk (150 ml) med polypropen säkerhetsförsegling med integrerad kiselgel innehållande 500 filmdragerade tabletter endast för sjukhusbruk och för dosdispensering på apotek.

40 mg:

HDPE burk (250 ml) med polypropen säkerhetsförsegling med integrerad kiselgel innehållande 500 filmdragerade tabletter endast för sjukhusbruk och för dosdispensering på apotek.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 18969

20 mg: 18970

40 mg: 18971

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2003-02-21

Förnyat godkännande: 2007-08-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-18