

Simvastatin Orion

Orion Pharma

Filmdragerad tablett 10 mg

Avregistreringsdatum: 2022-10-28 (Tillhandahålls ej) (Ljusröd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "01" på den andra sidan)

HMG CoA-reduktashämmare

Aktiv substans:

Simvastatin

ATC-kod:

C10AA01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Simvastatin Orion filmdragerad tablett 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-12-06

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 korrigerig av andra riskfaktorer och hjärtförebyggande åtgärder (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnen
- aktiv leversjukdom eller oförklarliga förhöjda värden av serumtransaminas
- graviditet och amning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning)
- samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) t ex itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner)
- samtidig administrering av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner)
- hos patienter med HoFH, samtidig behandling med lomitapid och doser av simvastatin > 40 mg (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Dosering

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

Hyperkolesterolemi

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

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

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

Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med lomitapid ska dosen simvastatin inte överstiga 40 mg/dag (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Kardiovaskulär prevention

Vanlig dos av simvastatin är 20 till 40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan påbörjas i samband med diet och fysisk aktivitet. Eventuella dosjusteringar bör göras som beskrivet ovan.

Annan samtidig behandling

Simvastatin är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrabindande resiner. Dosering bör ske antingen >2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindande resin.

Hos patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med fibrater, andra än gemfibrozil (se avsnitt Kontraindikationer) eller fenofibrat, bör dosen av simvastatin inte överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med simvastatin behandlas med amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir bör dosen av simvastatin inte överskrida 20 mg/dag (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion

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

Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens (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 minst ett år efter menarche, 10-17 år gamla) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade initiala dosen 10 mg varje kväll. Barn och ungdomar bör sättas på en kolesterolsänkande diet innan behandling med simvastatin påbörjas; och dieten bör fortgå under simvastatinbehandlingen.

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

Erfarenheten av simvastatin givet till prepubertala barn är begränsad.

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, vilket kännetecknas av muskelsmär, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärdet (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 Interaktioner).

Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare är risken för myopati/rabdomyolys dosrelaterad. I en klinisk prövningsdatabas där 41 413 patienter behandlade med simvastatin, hade 24 747 (närmare 60 %) inkluderats i studier med en uppföljningsmedian på minst 4 år ingick, var incidensen för myopati cirka 0,03 %, 0,08 % och 0,61 % vid doser på 20, 40 respektive 80 mg/dag. I dessa studier övervakades patienterna noga och vissa interagerande läkemedel uteslöts.

I en klinisk studie där patienter med en sjukdomshistoria av myokardiell infarkt behandlades med 80 mg simvastatin per dag (genomsnittsuppföljning 6,7 år), var incidensen av myopati cirka 1,0 % jämfört med

0,02 % hos patienter som behandlades med 20 mg simvastatin per dag. Ungefär hälften av dessa myopatifall inträffade under det första behandlingsåret. Incidensen av myopati under varje påföljande behandlingsår var cirka 0,1 % (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

Risken för myopati är högre hos patienter som står på simvastatin 80 mg jämfört med andra statin-baserade behandlingar med liknande LDL-C-sänkande effekt. Därför bör 80 mg dosen av simvastatin endast användas till patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer som inte har uppnått sina behandlingsmål på lägre doser och när fördelarna förväntas uppväga de potentiella riskerna. Hos patienter som tar simvastatin 80 mg för vilken ett interagerande läkemedel också behövs bör en lägre dos av simvastatin eller en alternativ statin-baserad behandling med mindre risk för läkemedelsinteraktioner bör användas (se nedan *Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner*, och avsnitt Dosering, Kontraindikationer, och Interaktioner).

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 av transportproteiner

Nedsatt funktion av leverns OATP-transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för simvastatinsyra och ökar risken för myopati och rabdomyolys. Nedsatt funktion kan uppstå till följd av hämning genom interagerande läkemedel (t ex ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C genotypen.

Patienter som bär genen SLCO1B1 allel (c.521T>C) som kodar för ett mindre aktivt OATP1B1-protein har en ökad systemisk exponering för simvastatinsyra och en ökad risk för myopati. Risken för hög dos simvastatin (80 mg) relaterad myopati är cirka 1% i allmänhet, utan genetisk testning. Baserat på resultaten av SEARCH-studien är risken för myopati inom ett år 15% hos homozygota C-allel-bärare (även kallade CC) som behandlades med 80 mg, medan risken hos heterozygota C-allel-bärare (CT) är 1,5%. Motsvarande risk är 0,3% hos patienter med den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt Farmakokinetik). Om möjligt bör genotypning för förekomst av C-allelen betraktas som en del av nytta-riskbedömningen innan förskrivning av 80 mg simvastatin för enskilda patienter och höga doser undvikas hos de som bär CC genotypen. Frånvaron av denna gen vid genotypning utesluter dock inte att myopati fortfarande kan förekomma.

Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör inte ske efter ansträngande träning eller när andra orsaker till CK-stegring förekommer eftersom detta kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget (>5 x ULN), bör en ny mätning göras efter 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 riskfaktorer för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde bör CK mätas vid utgångsläget innan behandlingsstart 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 sådana situationer ska en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med en fibrat eller statin ska behandling med ett annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($>5 \times \text{ULN}$) bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Om 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 Biverkningar).

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 Farmakodynamik). 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 medicinska eller kirurgiska tillstånd som kräver omfattande behandling uppkommer.

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

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 Kontraindikationer).

Risken för myopati och rabdomyolys ökar även vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem och vissa doser simvastatin (se avsnitt Dosering och Interaktioner). Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, kan öka vid samtidig administrering av fusidinsyra och statiner (se avsnitt Interaktioner). Hos patienter med HoFH, kan denna risk öka vid samtidig användning av lomitapid 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 Kontraindikationer och Interaktioner). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) inte kan undvikas, måste ett tillfälligt uppehåll i behandlingen 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 Dosering och Interaktioner). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Samtidig behandling med simvastatin och gemfibrozil är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer). På grund av den ökade risken för myopati och rabdomyolys bör dosen av simvastatin inte överstiga 10 mg dagligen hos patienter som tar simvastatin och andra fibrater förutom fenofibrat (se avsnitt Dosering och Interaktioner). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av fenofibrattillsammans 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 Interaktioner). Patienten bör rådask 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. Hos patienter med HoFH, ska kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 40 mg dagligen tillsammans med lomitapid undvikas (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Interaktioner).

Patienter som tar andra läkemedel med en måttlig hämmande effekt på CYP3A4 samtidigt som simvastatin, speciellt högre doser av simvastatin kan ha en 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 Dosering).

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 Interaktioner).

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 lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra). Därför bör läkare som överväger en kombinationsbehandling med simvastatin och lipidsänkande doser (≥ 1 g dagligen) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel innehållande

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

I denna studie var dessutom incidensen av myopati cirka 0,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg jämfört med 1,24 % hos patienter med kinesiskt ursprung som behandlas med simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg som gavs tillsammans med nikotinsyra/laropirant 2 000 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 Interaktioner).

Leverpåverkan

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

Leverfunktionstest rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg-dosen bör genomgå 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 förhöjda transaminasnivåer och hos dessa patienter ska mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om transaminasnivåerna visar tecken på att stiga, särskilt om de ökar till $3 \times \text{ULN}$ och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas. Observera att ALT kan härröra från muskler, därför kan en ALT-stegring med CK indikera myopati (se ovan *Myopati/rabdomyolys*).

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

Produkten bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

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

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Interstitiell lungsjukdom

Fall med interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, inkluderande simvastatin, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering, Biverkningar och Farmakodynamik). Unga kvinnor bör få rådgivning om lämplig preventivmedelsmetod vid behandling med simvastatin (se avsnitt Kontraindikationer och Fertilitet, graviditet och amning). 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.

Hjälpämne

Simvastatin Orion innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 under "Farmakokinetiska interaktioner" samt avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Det finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive

preparat då simvastatin och fenofibrat används samtidigt. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetikdata finns inte tillgängliga för andra fibrater. Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med simvastatin givet med lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska interaktioner

Rekommenderad förskrivning för interagerande läkemedel sammanfattas i tabellen nedan (ytterligare detaljer i andra delar av texten; se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Läkemedelsinteraktioner förknippade med en ökad risk för myopati/rabdomyolys	
Interagerande substans	Rekommenderad förskrivning
<i>Potentia CYP3A4-hämmare, t ex:</i> Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin Danazol Gemfibrozil	Simvastatin kontraindicerat
Övriga fibrater (förutom fenofibrat)	Överstig inte 10 mg simvastatin dagligen
Fusidinsyra	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin
Niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dag)	Rekommenderas inte tillsammans med simvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Överstig inte 20 mg simvastatin dagligen
Lomitapid	Hos patienter med HoFH, överskrid inte 40 mg simvastatin dagligen
Daptomycin	Överväg att tillfälligt avbryta behandlingen med simvastatin hos patienter som tar daptomycin om fördelarna med samtidig administrering inte överväger risken (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Tikagrelor	Doser högre än 40 mg dagligen rekommenderas inte
Grapefruktjuice	Undvik grapefruktjuice under simvastatinbehandling

Effekter av andra läkemedel på simvastatin

Interaktioner via CYP3A4 inhibitorer

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P4503A4. Potenta hämmare av CYP3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon och läkemedel innehållande kobicistat. Samtidigt intag av itrakonazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra (den aktiva beta-hydroxysyra-metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning i exponering av simvastatinsyra.

Kombination med itrakonazol, 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 Kontraindikationer). Om behandling med potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC cirka 5-faldigt eller mer) är oundviklig, ska ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras (och användning av en alternativ statin övervägas) under behandlingstiden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3A4 inhibitorer: flukonazol, verapamil, diltiazem (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Flukonazol

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

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Samtidig behandling med ciklosporin är därför kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Ciklosporin ökar AUC för HMG-CoA-reduktashämmare genom en ännu inte klarlagd verkningsmekanism. Ökningen i AUC för simvastatinsyra beror troligen delvis på en hämning av CYP3A4 och/eller OATP1B1.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av simvastatin, därför är samtidig användning av simvastatin med danazol kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom hämning av glukoronideringen av simvastatin och/eller OATP1B1 (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Samtidig användning av simvastatin 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 systemisk fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med simvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Amiodaron

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron med simvastatin (se avsnitt Varningar och försiktighet). I en klinisk studie har myopati rapporterats hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron. Simvastatindosen bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron.

Kalciumkanalblockerare

- **Verapamil**Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av verapamil och simvastatin 40 mg eller 80 mg (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 CYP 3A4. Simvastatindosen bör därför ej 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 Varningar och försiktighet). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av hämning av CYP 3A4. Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem.
- **Amlodipin**Patienter som behandlas med amlodipin samtidigt som simvastatin har en ökad risk för myopati. I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av amlodipin en 1,6-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med amlodipin.

Lomitapid

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

Måttliga hämmare av CYP3A4

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

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

Niacin (nikotinsyra)

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

Tikagrelor

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

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP3A4. 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.

Kolchicin

Vid samtidig administrering av kolchicin och simvastatin har myopati och rabdomyolys rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann klinisk uppföljning av dessa patienter, då de tar kombinationen, rekommenderas.

Daptomycin

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

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en kraftig CYP3A4-inducerare kan patienter med långvarig behandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos) uppleva minskad effekt av simvastatin. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga försökspersoner minskade AUC för simvastatinsyra med 93 % vid samtidig administrering av rifampicin.

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Simvastatin har ingen hämmande effekt på CYP3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4.

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 kumarinantikoagulantia bör protrombintiden bestämmas innan simvastatinbehandling påbörjas och med tillräckligt jämna mellanrum under behandlingens första tid. Detta för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiderna kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas till patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av simvastatin förändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har inte förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Graviditet

Graviditet

Simvastatin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Trots att det inte finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar simvastatin eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med simvastatin hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor vid kolesterolsyntes. Ateroskleros är en kronisk process, och vanligtvis bör avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet ha liten påverkan på de långtidsrisker som är förknippade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar ska Simvastatin inte användas hos kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida.

Behandling med simvastatin ska avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i bröstmjöl och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder simvastatin inte amma sina barn (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter).

Amning

Det är inte känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i bröstmjöl och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder simvastatin inte amma sina barn (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

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 Farmakodynamik). I HPS sågs enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, stegring av serum-transaminaser 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 Farmakodynamik) 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. Utsättningsfrekvensen 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 är rangordnade enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$). 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	<i>Sällsynta</i> : Anemi
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta</i> : Anafylaxi
Psykiska störningar	<i>Mycket sällsynta</i> : Insomnia <i>Ingen känd frekvens</i> : Depression
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynta</i> : Huvudvärk, parestesi, yrsel, perifer neuropati <i>Mycket sällsynta</i> : Nedsatt minnesförmåga*
Ögon	<i>Sällsynta</i> : Dimsyn, nedsatt syn
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens</i> : Interstitiell lungsjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Magtarmkanalen	<i>Sällsynta</i> : Förstoppning, magsmärtor, gasbesvär, halsbränna, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta</i> : Hepatit/gulsot <i>Mycket sällsynta</i> : Fatal och icke-fatal leversvikt
Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynta</i> : Hudutslag, klåda, håravfall <i>Mycket sällsynta</i> : Läkemedelsrelaterade likenoida utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Sällsynta</i> : Myopati** (inklusive myosit), rabdomyolys med eller utan akut njursvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet), myalgi, muskelkramper <i>Mycket sällsynta</i> : Muskelbristning <i>Ingen känd frekvens</i> : Tendinopati, ibland komplicerat av senruptur, immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)***
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mycket sällsynta</i> : Gynekomasti <i>Ingen känd frekvens</i> : Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Sällsynta</i> : Asteni, hypersensitivitetssyndrom****
Undersökningar	<i>Sällsynta</i> : Förhöjningar i serum-transaminas (alanin-aminotransferas, aspartat-aminotransferas,

	gamma-glutamyl-transpeptidas) (se avsnitt Varningar och försiktighet, Leverpåverkan), förhöjningar i alkaliskt fosfatase och ökning av serum-CK-nivåer (se avsnitt Varningar och försiktighet)
--	---

* 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).

** 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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

*** 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 kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati utan signifikant inflammation; förbättring med immunsuppressiva medel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Följande biverkningar har 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 Dosering, Varningar och försiktighet, Farmakodynamik)

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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.

Farmakodynamik

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 lipoprotein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av "high affinity" 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-kolesterol 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- och HDL-kolesterol samt LDL- och 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-kolesterolnivåer 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 inte 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 effekten av simvastatinbehandling på totalmortaliteten hos 4 444 patienter med kranskärslssjukdom och ett utgångsvärde för totalcholesterol 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) med en medianbehandlingstid på 5,4 år. Simvastatin minskade risken för död med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärslssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Simvastatin minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kardiella dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Simvastatin minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovasculära 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 kranskärslssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, koronara revaskulariseringsingrepp, icke-fatal eller fatal stroke samt perifera revaskulariseringsingrepp) på 12 064 patienter med hjärtinfarkt i anamnesen. Det var ingen signifikant skillnad i förekomsten av allvarliga vaskulära händelser mellan de 2 grupperna; simvastatin 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) jämfört med simvastatin 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % konfidensintervall: 0,88-1,01. 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, 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 medianvärdet för triglyceridsänkningen 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och den genomsnittliga HDL-C ökningen var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrisk population

I en dubbelblind placebokontrollerad studie, randomiserades 175 patienter (99 pojkar i Tannerstadium 2 och över samt 76 flickor, minst ett år efter menarche) 10-17 år gamla (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) till simvastatin eller placebo under 24 veckor (grundstudien). För inklusion i studien krävdes en basal LDL-C nivå på mellan 4,1 och 10,3 mmol/l och minst en förälder med en LDL-C nivå över 4,8 mmol/l. Simvastatindosen (en gång dagligen till kvällen) var 10 mg de första 8 veckorna, 20 mg de efterföljande 8 veckorna och därefter 40 mg. I en 24 veckors förlängningsstudie valdes 144 patienter ut för att fortsätta studien med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

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

Efter 24 veckors simvastatinbehandling (med ökande doser från 10, 20 och upp till 40 mg dagligen i 8 veckors intervall), minskade simvastatin medelvärdet av LDL-C med 36,8% (placebo: 1,1 % ökning från

baslinjen), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %), och medianvärdet av TG med 7,9 % (placebo: 3,2 %) samt ökade medelvärdet av HDL-C nivåerna med 8,3 % (placebo: 3,6 %). De långsiktiga fördelarna med simvastatin med avseende på kardiovaskulära händelser hos barn med heFH är okända.

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

Farmakokinetik

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 cirka 1 – 2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födointag påverkar inte absorptionen.

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

Distribution

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

Elimination

Simvastatin är ett CYP3A4-substrat (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberad substans och metabolit er som utsöndras i galla samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten var dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av den intravenösa dosen i urinen som hämmare.

Simvastatinsyra tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1.

Simvastatin är ett substrat av effluxtransportören BCRP.

Särskilda patientgrupper

SLCO1B1 polymorfism

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

Prekliniska uppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepad dostoxicitet, 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

10 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 69,97 mg per tablett.

20 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 139,94 mg per tablett.

40 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 279,88 mg per tablett.

80 mg tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg simvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 559,76 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg tabletter:

Askorbinsyra (E300)

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

Citronsyramonohydrat

Butylhydroxianisol (E320)

Filmdragering

10 mg och 20 mg tabletter

Hydroxiopropylcellulosa

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

40 mg och 80 mg tabletter

Hydroxiopropylcellulosa

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Blister: 3 år.

HDPE-burk: 3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Ljusröd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "01" på den andra sidan

Filmdragerad tablett 20 mg Ljusröd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "02" på den andra sidan

Filmdragerad tablett 40 mg Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen "A" på ena sidan och "03" på den andra sidan

Filmdragerad tablett 80 mg Rosa, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med inskriptionen A på ena sidan och 04 på den andra.