

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Simvastatin Sandoz 10 mg tabletter, filmdrasjerte  
Simvastatin Sandoz 20 mg tabletter, filmdrasjerte  
Simvastatin Sandoz 40 mg tabletter, filmdrasjerte

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90,4 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 58,2 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 116,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

10 mg: Lyse rosa, ovale, konvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek og merket med SIM 10 på den ene siden.

20 mg: Oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på begge sider og merket med 20 på den ene siden.

40 mg: Rødbrunne, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med delestrek på begge sider og merket med 40 på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

##### **Hyperkolesterolemi**

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

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

### **Kardiovaskulær profylakse**

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### **Dosering**

Doseområdet er simvastatin 5-80 mg/dag gitt oralt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen bør ikke foretas oftere enn hver 4. uke. Maksimal anbefalt dose er 80 mg/dag, gitt som en enkeltdose om kvelden.

Dosering på 80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lave doser, og når fordelene forventes å oppveie den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### **Hyperkolesterolemi**

Pasienten bør settes på standard kolesterolsenkende diett, og bør fortsette med denne dietten under behandling med Simvastatin Sandoz. Vanlig startdose er 10-20 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. For pasienter som trenger større reduksjon i LDL-kolesterol (mer enn 45 %), kan startdosen være 20-40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen foretas som beskrevet ovenfor.

#### **Homozygot familiær hyperkolesterolemi**

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

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

#### **Kardiovaskulær profylakse**

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

#### **Samtidig annen behandling**

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

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

#### **Nedsatt nyrefunksjon**

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

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

## **Eldre**

Ingen dosejustering er nødvendig.

## **Pediatrik populasjon**

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

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

Erfaring med simvastatin hos barn før puberteten er begrenset.

## Administrasjonsmåte

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

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Aktiv leversykdom eller vedvarende økning i serum transaminaser av ukjent årsak
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)

Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) (f.eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Samtidig bruk av gemfibrosil, ciklosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av lomitapid og høyere doser enn 40 mg simvastatin hos pasienter med HoFH (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### **Myopati/rabdomyolyse**

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

Som for andre HMG-CoA reductasehemmere er risikoen for myopati/rabdomyolyse doserelatert. I en klinisk databasestudie med 41 413 pasienter som var behandlet med simvastatin, hvorav 24 747 (ca. 60 %) var inkludert i studier med en median oppfølging på minst 4 år, var insidensen av myopati ca. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved bruk av henholdsvis 20, 40 og 80 mg/dag. Pasientene ble nøye overvåket, og noen interagerende legemidler ble ekskludert.

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

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

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

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

### **Redusert aktivitet av transportproteiner**

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

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

### Måling av kreatinkinase

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

### Før behandling

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

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

- Eldre ( $\geq 65$  år)
- Kvinner
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypothyreose
- Dersom pasienten selv eller noen i dens familie har eller har hatt arvelige muskelsykdommer
- Dersom pasienten tidligere har opplevd muskeltoksisitet med et statin eller et fibrat
- Alkoholmisbruk.

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

#### Under behandling

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

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

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

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

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

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

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av simvastatin og potente hemmere av CYP3A4 (som itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat) samt gemfibrozil, ciklosporin og danazol. Bruk av disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker også ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ved noen doser av simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Hos pasienter med HoFH kan risikoen øke ved samtidig bruk av lomitapid og simvastatin.

Derfor er bruk av simvastatin sammen med CYP3A4-hemmerne itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV- proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin,

telitromycin, nefazodon og legemidler som inneholder kobicistat kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Dersom behandling med potente CYP3A4-hemmere (legemidler som øker AUC ca. 5 ganger eller mer) ikke kan unngås, må simvastatin seponeres (og bruk av et annet statin vurderes) mens behandlingen med disse legemidlene pågår. Dessuten bør forsiktighet utvises når simvastatin kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig inntak av grapefruktjuice og simvastatin bør unngås.

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

Simvastatin Sandoz må ikke administreres samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hos pasienter hvor bruken av systemisk fusidinsyre vurderes som viktig, bør statinbehandling avsluttes mens behandlingen med fusidinsyre pågår. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen tilfeller med dødelig utfall) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen (se pkt. 4.5).

Pasienter bør oppfordres til å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom de opplever noen symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandlingen kan gjenopptas 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

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

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

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

Når simvastatin brukes samtidig med en moderat hemmer av CYP3A4 (legemidler som øker AUC ca. 2-5 ganger), kan dosejustering av simvastatin være nødvendig. For noen moderate CYP3A4-hemmere f.eks. diltiazem, anbefales en maksimumsdose på 20 mg simvastatin (se pkt. 4.2).

Simvastatin er et substrat for efflukstransportproteinet BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Samtidig administrering av legemidler som er hemmere av BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati. Dosejustering av simvastatin bør derfor vurderes på bakgrunn av forskrevet dose. Samtidig administrering av elbasvir og grazoprevir med simvastatin er ikke studert. **Dosen av simvastatin bør imidlertid ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig bruker legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).**

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

I en klinisk studie (median oppfølging i 3,9 år), som inkluderte pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom og med godt kontrollert nivå av LDL-kolesterol, der de fikk 40 mg simvastatin daglig med eller uten 10 mg ezetimib, var det ingen økt fordel på kardiovaskulære resultater dersom man la til lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) med nikotinsyre. Derfor bør leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser ( $\geq 1$  g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre, bør nøye overveie

fordeler og risiko og bør nøye overvåke pasientene for eventuelle tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen av legemidlene økes.

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

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

### **Daptomycin**

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

### **Hepatiske effekter**

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

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

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

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

Som for andre lipidsenkende midler er moderat økning i serum transaminaser ( $< 3$  x ULN) rapportert ved behandling med simvastatin. Disse endringene opptrådte kort tid etter oppstart med simvastatinbehandling, var ofte forbigående, var ikke knyttet til andre symptomer, og det var ikke nødvendig å avbryte behandlingen.

### **Diabetes mellitus**

Det er funnet indikasjoner på at statiner som klasse øker blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende hyperglykemi. Risikoen oppveies i midlertidig av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir, derfor bør ikke dette være grunnlag for å stanse behandlingen.

Pasienter i risikosonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

### **Interstitiell lungesykdom**

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

### **Pediatrik populasjon**

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

### **Hjelpestoffer**

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### Farmakodynamiske interaksjoner

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

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

### Farmakokinetiske interaksjoner



Forskrivningsanbefalinger for substanser som gir interaksjoner med simvastatin, er oppsummert i tabellen nedenfor (ytterligere detaljer er gitt i teksten se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).  
 Legemiddelinteraksjoner knyttet til økt risiko for myopati/rabdomyolyse

Interagerende legemidler	Anbefalinger ved forskrivning
<i>Potente CYP3A4-hemmere, f. eks.:</i>  Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Ciklosporin, Danazol Gemfibrosil	Kontraindisert i kombinasjon med simvastatin
Andre fibrater (unntatt fenofibrat)	Simvastatindosen bør ikke overskride 10 mg daglig.
Fusidinsyre	Anbefales ikke sammen med simvastatin.
Nikotinsyre ( $\geq 1$ g/dag)	For asiatiske pasienter: ikke anbefalt sammen med simvastatin.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Simvastatindosen bør ikke overskride 20 mg daglig.
Interagerende legemidler	Anbefalinger ved forskrivning
Lomitapid	For pasienter med HoFH, ikke overskrid 40 mg simvastatin daglig
Daptomycin	Det bør vurderes å seponere simvastatin midlertidig hos pasienter som får daptomycin hvis ikke nytten av samtidig administrering oppveier risikoen (se pkt. 4.4).

Grapefruktjuice	Ikke drikk grapefruktjuice under behandling med simvastatin.
-----------------	--

### Andre legemidlers effekt på simvastatin

#### *Interaksjoner som involverer CYP3A4-hemmere*

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

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

#### *Flukonazol*

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

#### *Ciklosporin*

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

#### *Danazol*

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

#### *Gemfibrozil*

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

#### *Fusidinsyre*

Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og statiner. Mekanismen av denne interaksjonen (enten den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge) er enda ikke kjent. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen.

Samtidig administrering av denne kombinasjonen kan føre til økt plasmakonsentrasjon av begge legemidler.

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

#### *Amiodaron*

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

#### *Kalsiumantagonister*

- *Verapamil*

Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av verapamil og simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med verapamil til en 2,3 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med legemiddel som inneholder verapamil.

- *Diltiazem*

Risiko for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med diltiazem til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med legemiddel som inneholder diltiazem.

- *Amlodipin*

Pasienter som behandles samtidig med amlodipin og simvastatin har en økt risiko for myopati. I en farmakokinetisk studie førte samtidig bruk av amlodipin til en 1,6 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Derfor bør dosen av simvastatin ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med legemiddel som inneholder amlodipin.

#### *Lomitapid*

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

#### *Tikagrelor*

Samtidig administrering av tikagrelor og simvastatin førte til en økning i  $C_{max}$  og AUC for simvastatin på henholdsvis 81 % og 56 %, og en økning i  $C_{max}$  og AUC for simvastatinsyre på henholdsvis 64 % og 52 %, med noen individuelle variasjoner som tilsvarte økninger på 2 til 3 ganger.

Samtidig administrering av tikagrelor med simvastatin-doser på over 40 mg daglig kan forårsake bivirkninger av simvastatin, og dette må vurderes opp mot de potensielle fordelene. Simvastatin hadde ingen effekt på plasmanivå av tikagrelor. Samtidig bruk av tikagrelor og simvastatin-doser på over 40 mg er ikke anbefalt.

#### *Moderate hemmere av CYP3A4*

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

#### *Hemmere av transportprotein OATP1B1*

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

#### *Hemmere av BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)*

Samtidig administrering av legemidler som er hemmere av BCRP, deriblant preparater som inneholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og økt risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Niacin (nikotinsyre)*

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

#### *Grapefruktjuice*

Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (mer enn 1 liter daglig) og simvastatin førte til 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med simvastatin bør derfor unngås.

#### *Kolkisin*

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

#### *Daptomycin*

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

#### *Rifampicin*

På grunn av at rifampicin er en potent CYP3 A4-induser, kan pasienter som langtidsbehandles med rifampicin (f. eks. behandling av tuberkulose), oppleve at effekten av simvastatin blir redusert. I en farmakokinetisk studie med friske frivillige var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig bruk med rifampicin.

## Effekter av simvastatin på farmakokinetikken av andre legemidler

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

### *Orale antikoagulantia*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### **Graviditet**

Simvastatin Sandoz er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

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

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

### **Amming**

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

### **Fertilitet**

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

Frekvensen av bivirkningene nedenfor, som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring, er kategorisert basert på en vurdering av insidensen i store placebokontrollerte kliniske langtidsstudier, inkludert HPS og 4S med henholdsvis 20.536 og 4.444 pasienter (se pkt. 5.1). I HPS-studien ble bare alvorlige bivirkninger og myalgi, økning i serumtransaminaser og CK registrert. I 4S-studien ble alle bivirkningene som er oppført nedenfor registrert. Dersom insidensen ved simvastatinbehandling var mindre eller lik insidensen ved placebo i disse studiene, og dersom det var omtrent like mange spontant rapporterte hendelser med sannsynlig årsakssammenheng, ble bivirkningene kategorisert som ”sjeldne”.

I HPS-studien (se pkt. 5.1), hvor det deltok 20.536 pasienter som ble behandlet med Simvastatin Sandoz 40 mg/dag (n = 10.269) eller placebo (n = 10.267), var sikkerhetsprofilen sammenlignbar for pasienter som fikk Simvastatin Sandoz 40 mg og pasienter som fikk placebo i de gjennomsnittlig 5 årene som studien varte. Avbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (4,8 % hos pasienter behandlet med Simvastatin Sandoz 40 mg, sammenlignet med 5,1 % hos pasienter behandlet med placebo). Insidensen av myopati var < 0,1 % hos pasienter behandlet med Simvastatin Sandoz 40 mg. Økning i transaminaser (> 3 x ULN bekreftet ved gjentatt testing) forekom hos 0,21 % (n = 21) av pasientene som ble behandlet med Simvastatin Sandoz 40 mg, sammenlignet med 0,09 % (n = 9) av pasientene som ble behandlet med placebo.

Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Mindre vanlige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjeldne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), Svært sjeldne ( $< 1/10.000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne: anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne: anafylaksi
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne: insomnia Ikke kjent: depresjon
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne: hodepine, parestesi, svimmelhet, perifer nevropati Svært sjeldne: svekket hukommelse* Ikke kjent: myasthenia gravis
Øyesykdommer	Sjeldne: tåkesyn, synssvekkelse# Ikke kjent: okulær myasteni
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Ikke kjent: interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Sjeldne: forstoppelse, abdominalsmerter, flatulens, dyspepsi, diaré, kvalme, oppkast, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne: hepatitt/gulsott Svært sjeldne: fatal og ikke fatal leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne: utslett, kløe, alopeci Svært sjeldne: legemiddelinduserte lichenoide utbrudd#
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne: myopati** (inkludert myositt), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4), myalgi, muskelkramper Svært sjeldne: muskelruptur# Ikke kjent: tendinopati, av og til med komplisert ruptur, immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)*** (se pkt. 4.4)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne: gynekomasti# Ikke kjent: erektil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne: asteni, et syndrom som tilsynelatende skyldes overømfintlighet****
Undersøkelser	Sjeldne: økning i serumtransaminaser (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, $\gamma$ -glutamyl transpeptidase) (se pkt. 4.4, Hepatiske effekter), økning i alkalisk fosfatase; forhøyet S-CK-nivå (se pkt. 4.4).*****

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

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

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

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

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

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

#### # Erfaring etter markedsføring

Følgende tilleggsbivirkninger er rapportert ved bruk av ezetimib/simvastatin etter markedsføring eller i løpet av kliniske studier eller ved bruk av en av enkeltkomponentene etter markedsføring.

Følgende tilleggsbivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med noen statiner:

- Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- Seksuell dysfunksjon
- Diabetes mellitus: Forekomsten avhenger av om det foreligger risikofaktorer eller ikke (fastende blodsukker  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, forhøyet triglyseridnivå, hypertensjon i anamnesen).

#### **Pediatrik populasjon**

I en 48 ukers studie med barn og ungdom (gutter Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche) 10-17 år gamle med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n=175) var sikkerhet og toleranse i gruppen behandlet med simvastatin generelt lik gruppen behandlet med placebo.

Langtidseffekten på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ukjent. Det finnes ikke tilgjengelig tilstrekkelig med data etter ett år med behandling (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1),

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

#### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**



## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, usammensatte preparater, HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC kode: C10A A01.

### Virkningsmekanisme

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

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### **Pasienter med høy risiko for koronar hjertesykdom (CHD) eller med eksisterende koronar hjertesykdom**

I Heart Protection Study (HPS) ble effekten av Simvastatin Sandoz vurdert hos 20.536 pasienter (alder 40 – 80 år), med eller uten hyperlipidemi og med koronar hjertesykdom, annen okklusiv arteriesykdom eller diabetes mellitus. I denne studien ble 10.269 pasienter behandlet med Simvastatin Sandoz 40 mg daglig, og 10.267 pasienter ble behandlet med placebo i gjennomsnittlig 5 år. Ved studiestart hadde 6.793 pasienter (33 %) LDL-kolesterolnivå under 116 mg/dl, 5.063 pasienter (25 %) hadde nivåer mellom 116 mg/dl og 135 mg/dl, og 8.680 pasienter (42 %) hadde nivåer høyere enn 135 mg/dl.

Behandling med Simvastatin Sandoz 40 mg daglig reduserte risikoen for død, uansett årsak, signifikant sammenlignet med placebo (1.328 [12,9 %] for pasienter behandlet med simvastatin mot 1.507 [14,7 %] for pasienter behandlet med placebo,  $p = 0,0003$ ). Dette skyldtes en 18 % reduksjon i antall koronare dødsfall (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %],  $p = 0,0005$ , absolutt risikoreduksjon 1,2 %). Reduksjonen i ikke-vaskulær død nådde ikke statistisk signifikans.

Simvastatin Sandoz reduserte også risikoen for alvorlige koronare hendelser (et sammensatt endepunkt som besto av ikke-fatal myokardinfarkt eller dødsfall som skyldes CHD) med 27 % ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin Sandoz reduserte behovet for å gjennomgå koronare revaskulariseringsprosedyrer (inkludert koronar bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon) og perifere og andre ikke-koronare revaskulariseringsprosedyrer med henholdsvis 30 % ( $p < 0,0001$ ) og 16 % ( $p = 0,006$ ). Simvastatin Sandoz reduserte risikoen for slag med 25 % ( $p < 0,0001$ ). Dette skyldtes en 30 % reduksjon i iskemisk slag ( $p < 0,0001$  %). I subgruppen av pasienter med diabetes reduserte Simvastatin Sandoz i tillegg risikoen for å utvikle makrovaskulære komplikasjoner, inkludert perifere revaskulariseringsprosedyrer (kirurgi eller angioplastikk), amputasjon av underekstremiteter eller leggsår med 21 % ( $p = 0,0293$ ). Den proporsjonale reduksjonen i forekomst av hendelser var lik i alle undergrupper av pasienter som inngikk i studien, inkludert pasienter uten koronarsykdom men med cerebrovaskulær eller perifer arteriesykdom, menn og kvinner, alder enten under eller over 70 år ved inklusjon i studien, med eller uten hypertensjon, og særlig de med LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l ved inklusjon i studien.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ble effekten av behandling med Simvastatin Sandoz på total dødelighet vurdert hos 4.444 pasienter med CHD og utgangsverdi for kolesterol på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudien ble pasienter med angina eller et tidligere gjennomgått myokardinfarkt (MI) behandlet med diett, standardbehandling og enten Simvastatin Sandoz 20-40 mg daglig (n = 2.221) eller placebo (n = 2.223). Median varighet var 5,4 år. Simvastatin Sandoz reduserte risikoen for død med 30 % (absolutt risikoreduksjon 3,3 %). Risikoen for død på grunn av CHD ble redusert med 42 % (absolutt risikoreduksjon 3,5 %). Simvastatin Sandoz reduserte også risikoen for å få en alvorlig koronar hendelse (død på grunn av CHD pluss stille ikke-fatalt MI verifisert av sykehus) med 34 %. Videre reduserte Simvastatin Sandoz signifikant risikoen for dødelige og ikke-dødelige cerebrovaskulære hendelser (slag og forbigående iskemiske anfall) med 28 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på ikke-kardiovaskulær dødelighet.

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

### **Primær hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi**

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

### **Pediatrik populasjon**

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

Simvastatin reduserte signifikant plasmanivåene av LDL-C, TG og Apo B. Resultatene fra 48 ukers forlengelse av studien var sammenlignbare med dem observert i basis studien.

Etter 24 uker med behandling var gjennomsnittsverdi av LDL-C 124,9 mg/dl (fra 64,0 til 289,0 mg/dl) i gruppen med simvastatin sammenlignet med 207,8 mg/dl (fra 128,0 til 334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Etter 24 uker med behandling av simvastatin (doseøkning fra 10, 20 og opptil 40 mg daglig med 8 ukers intervaller), reduserte simvastatin gjennomsnitts LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % økning fra utgangspunktet), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) og median TG-nivået med 7,9 % (placebo: 3,2 %) og økte

HDL-C gjennomsnittsnivåer på 8,3 % (placebo: 3,6 %). Nyttene av simvastatin på kardiovaskulære hendelser hos barn med HeFH etter langtidsbruk er ikke kjent.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

### Absorpsjon

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

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

### Distribusjon

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

### Eliminasjon

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

Simvastatinsyre tas aktivt opp i hepatocytene av transportproteinet OATP1B1.

Simvastatin er et substrat for efflukstransportproteinet BCRP.

## Spesielle populasjoner

### *SLCO1B1-polymorfisme*

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

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### *Tablettkjerne 10 mg:*

Pregelatinisert stivelse

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Butylhydroksyanisol (E 320)

Askorbinsyre (E 300)

Sitronsyremonohydrat (E 330)

Magnesiumstearat

#### *Tablettkjerne 20 mg og 40 mg:*

Pregelatinisert stivelse

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460(i))

Butylhydroksyanisol (E 320)

Sitronsyremonohydrat (E 330)

Magnesiumstearat (E 572)

*Drasjélag:*  
Hypromellose  
Talkum  
Titandioksid (E 171)

*10 mg og 20 mg inneholder også:*  
Jernoksid, rød (E 172)  
Jernoksid, gul (E 172)

*40 mg inneholder også:*  
Jernoksid, rød (E 172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning:  
10 mg, 20 mg og 40 mg: 3 år.

Tablettbeholdere:  
10 mg: 2 år.

20 mg og 40 mg: 3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

*Blisterpakning:*  
Oppbevares ved høyst 30 °C. Blisters oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

*Beholder:*  
Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### **10 mg, 20 mg og 40 mg**

PVC/Al-blisters

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50 x 1, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Polyetylen tablettbeholder med skrukork

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100, 120 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

Simvastatin Sandoz 10 mg: 05-3623  
Simvastatin Sandoz 20 mg: 05-3624  
Simvastatin Sandoz 40 mg: 05-3625

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

03.01.2006

**10. OPPDATERINGSDATO**

04.04.2023