

11. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Simvastatin "Mylan", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31963

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Simvastatin "Mylan"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*For 10 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg simvastatin.

*For 20 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg simvastatin.

*For 40 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg simvastatin.

*For 80 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg simvastatin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

*For 10 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 29 mg lactosemonohydrat.

*For 20 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 58 mg lactosemonohydrat.

*For 40 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 115 mg lactosemonohydrat.

*For 80 mg-tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 231 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet

*For 10 mg-tabletter*

Simvastatin "Mylan" 10 mg filmovertrukne tabletter fremstår som en pink til murstensrød, rund, bikonveks tablet med skrå kanter, med S2 præget på den ene side og intet på den anden side.

Mål: ca. 5,1 mm.

*For 20 mg-tabletter*

Simvastatin "Mylan" 20 mg filmovertrukne tabletter fremstår som en mørk gyldenbrun, oval, bikonveks tablet med skrå kanter, med SV3 præget på den ene side af tabletten og en delekærv på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Mål: ca. 7,6 mm × 4,6 mm.

*For 40 mg-tabletter*

Simvastatin "Mylan" 40 mg filmovertrukne tabletter fremstår som en pink, oval, bikonveks tablet med skrå kanter, med SV4 præget på den ene side af tabletten og M på den anden side.

Mål: ca. 9,8 mm × 5,3 mm.

*For 80 mg-tabletter*

Simvastatin "Mylan" 80 mg filmovertrukne tabletter fremstår som en pink til murstensrød, kapselformet, bikonveks tablet med skrå kanter, med SV5 præget på den ene side af tabletten og en delekærv på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Mål: ca. 13,1 mm × 7,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hyperkolesterolæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi, som supplement til diætbehandling, når respons på diæt og andre ikke‑farmakologiske behandlinger (f.eks. motion, vægtreduktion) er utilstrækkelige.

Behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH) som supplement til diætbehandling og anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese), eller hvis sådan behandling ikke er hensigtsmæssig.

Kardiovaskulær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos patienter med manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller diabetes mellitus, med enten normale eller forhøjede kolesterolniveauer, som supplement til reduktion af andre risikofaktorer og anden kardioprotektiv behandling (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosisområdet er 5‑80 mg Simvastatin "Mylan"/dag administreret oralt som en enkeltdosis om aftenen. Eventuelle dosisjusteringer skal foretages med mindst 4 ugers mellemrum. Der må maksimalt gives 80 mg/dag, administreret som en enkeltdosis om aftenen. 80 mg-dosen anbefales kun til patienter med svær hyperkolesterolæmi og med høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, som ikke har nået deres behandlingsmål med lavere doser, og når fordelene forventes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Hyperkolesterolæmi*

Patienten skal sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt og fortsætte med denne diæt under behandlingen med Simvastatin "Mylan". Startdosis er sædvanligvis 10-20 mg/dag administreret som en enkeltdosis om aftenen. Patienter, der har behov for en kraftig reduktion af LDL‑C (mere end 45 %), kan starte på 20-40 mg/dag administreret som en enkeltdosis om aftenen. Eventuelle dosisjusteringer skal foretages som angivet ovenfor.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Baseret på resultaterne fra et kontrolleret klinisk studie er den anbefalede startdosis simvastatin 40 mg/dag om aftenen. Simvastatin "Mylan" skal anvendes som supplement til andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL‑aferese) hos disse patienter, eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

Hos patienter, der tager lomitapid samtidigt med Simvastatin "Mylan", må dosen af Simvastatin "Mylan" ikke overstige 40 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

*Kardiovaskulær forebyggelse*

Den sædvanlige dosis af Simvastatin "Mylan" er 20 til 40 mg/dag administreret som en enkeltdosis om aftenen hos patienter med høj risiko for koronar hjertesygdom (CHD med eller uden hyperlipidæmi). Lægemiddelbehandling kan initieres samtidigt med diæt og motion. Eventuelle dosisjusteringer skal foretages som angivet ovenfor.

*Samtidig behandling*

Simvastatin "Mylan" er effektivt alene eller kombineret med galdesyrebindende lægemidler. Dosis skal tages enten > 2 timer før eller > 4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel.

Hos patienter, der tager Simvastatin "Mylan" samtidigt med fibrater, bortset fra gemfibrozil (se pkt. 4.3) eller fenofibrat, må dosis af Simvastatin "Mylan" ikke overstige 10 mg/dag. Hos patienter, der tager amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eller lægemidler, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, samtidigt med Simvastatin "Mylan", må dosis ikke overstige 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosismodifikation er normalt ikke nødvendig hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) skal doser over 10 mg/dag overvejes omhyggeligt og, hvis de er nødvendige, skal de initieres med forsigtighed.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Hos børn og unge (drenge på Tanner-stadie II og derover og piger mindst et år efter første menstruation, alder 10‑17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er den anbefalede startdosis 10 mg en gang dagligt om aftenen. Børn og unge skal sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt, inden behandling med Simvastatin "Mylan" kan påbegyndes. Denne diæt skal følges under behandlingen med Simvastatin "Mylan".

Det anbefalede dosisområde er 10‑40 mg dagligt, og den maksimalt anbefalede dosis er 40 mg dagligt. Doseringen skal være individuel og i henhold til det anbefalede behandlingsmål som anbefalet ifølge de pædiatriske behandlingsretningslinjer (se pkt. 4.4 og 5.1). Justeringer skal foretages med intervaller på mindst 4 uger.

Der er begrænset erfaring med brug af simvastatin hos præpubertære børn.

Administration

Til oral anvendelse. Simvastatin "Mylan" skal administreres som en enkeltdosis om aftenen.

*For 20 mg- og 80 mg-tabletter*

Tabletterne kan deles i lige store doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Aktiv leversygdom eller vedvarende forhøjede serumtransaminaser uden forklaring
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
* Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (stoffer, som øger AUC ca. 5 gange eller mere) (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler indeholdende cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5)
* Samtidig administration af gemfibrozil, ciclosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5)
* Hos patienter med HoFH (homozygot familiær hyperkolesterolæmi): samtidig administration af lomitapid med doser > 40 mg simvastatin (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Simvastatin bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Myopati/rhabdomyolyse

Som andre HMG‑CoA-reduktasehæmmere forårsager simvastatin ind imellem myopati, der manifesterer sig som muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed, hvor kreatinkinase (CK) er over ti gange den øvre normalgrænse (ULN).

Myopati optræder sommetider i form af rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri. Der er i meget sjældne tilfælde set dødsfald. Risikoen for myopati øges af høje niveauer af HMG‑CoA-reduktasehæmmeraktivitet i plasma (dvs. forhøjet niveau af simvastatin og simvastatinsyre i plasma), som delvis kan skyldes interagerende lægemidler, der påvirker simvastatins metabolisering og/eller transportveje (se pkt. 4.5).

Som med andre HMG‑CoA-reduktasehæmmere er risikoen for myopati/rhabdomyolyse dosisrelateret. I en database over kliniske forsøg, hvor 41.413 patienter blev behandlet med simvastatin, hvoraf 24.747 patienter (ca. 60 %) deltog i studier med en median for opfølgning på mindst 4 år, var incidensen af myopati ca. 0,03 %, 0,08 % og 0,61 % ved henholdsvis 20, 40 og 80 mg/dag. I disse forsøg blev patienterne fulgt nøje, og visse interagerende lægemidler blev udelukket.

I et klinisk forsøg, hvor patienter med myokardieinfarkt i anamnesen blev behandlet med simvastatin 80 mg/dag (gennemsnitlig opfølgning 6,7 år), var incidensen af myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % for patienter, der blev behandlet med 20 mg/dag. Omtrent halvdelen af disse myopatitilfælde opstod i det første år af behandlingen. Incidensen af myopati i hvert af de efterfølgende år af behandlingen var ca. 0,1 % (se pkt. 4.8 og 5.1).

Risikoen for myopati er større hos patienter, der får simvastatin 80 mg, sammenlignet med andre statin-baserede behandlinger med lignende LDL‑C-sænkende virkning. Derfor må simvastatin 80 mg kun anvendes til patienter med svær hyperkolesterolæmi og høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, som ikke har opnået deres behandlingsmål med lavere doser, og når fordelene forventes at opveje de potentielle risici. Hos patienter, der tager simvastatin 80 mg, og som har behov for et interagerende lægemiddel, skal der anvendes en lavere dosis simvastatin eller et alternativt statin-baseret regime med mindre risiko for lægemiddelinteraktion (se "Forholdsregler til reduktion af risikoen for myopati forårsaget af lægemiddelinteraktioner" nedenforsamt pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

I et klinisk forsøg, hvor patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom blev behandlet med simvastatin 40 mg/dag (median for opfølgning 3,9 år), var incidensen af myopati cirka 0,05 % hos ikke-kinesiske patienter (n = 7.367) sammenlignet med 0,24 % hos kinesiske patienter (n = 5.468). Den eneste asiatiske population, der blev undersøgt i dette kliniske forsøg, var kinesisk, men der skal udvises forsigtighed ved ordination af simvastatin til asiatiske patienter, og den laveste nødvendige dosis skal anvendes.

Nedsat transportproteinfunktion

Nedsat funktion af hepatiske OATP‑transportproteiner kan øge den systemiske eksponering for simvastatinsyre og øge risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Nedsat funktion kan forekomme som følge af hæmning forårsaget af interagerende lægemidler (f.eks. ciclosporin) eller hos patienter, der er bærere af genotype SLCO1B1 c.521T>C.

Patienter, der er bærere af SLCO1B1-gen-allellen (c.521T>C), som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har en øget systemisk eksponering for simvastatinsyre og øget risiko for myopati. Risikoen for myopati relateret til høje doser af simvastatin (80 mg) er generelt cirka 1 % uden gentest. Baseret på resultaterne af SEARCH-forsøget har homozygote C‑allel-bærere (også kaldet CC), der behandles med 80 mg, 15 % risiko for myopati inden for et år, hvorimod risikoen hos heterozygote C‑allel-bærere (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risiko er 0,3 % hos patienter, der har den mest almindelige genotype (TT) (se pkt. 5.2). Hvis der foreligger genotypebestemmelse for forekomst af C‑allelen, skal denne tages i betragtning i forbindelse med benefit/risk-vurderingen inden ordination af 80 mg simvastatin til den enkelte patient, og høje doser skal undgås hos patienter, der viser sig at være bærere af CC‑genotypen. Fravær af dette gen i forbindelse med genotypebestemmelse udelukker dog ikke muligheden for, at myopati stadig kan forekomme.

Kreatinkinasemåling

Kreatinkinase (CK) må ikke måles efter anstrengende motion eller ved tilstedeværelse af eventuelle andre plausible årsager til forhøjelse af CK, da dette vil vanskeliggøre værdifortolkningen. Hvis CK‑niveauerne er signifikant forhøjede ved *baseline* (> 5 x ULN), skal disse niveauer kontrolleres igen senest 5-7 dage senere for at bekræfte resultaterne.

Før behandlingen

Når behandling med simvastatin påbegyndes, eller simvastatindosen øges, skal alle patienter informeres om risikoen for myopati og instrueres i straks at rapportere alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. For at etablere en *baseline*værdi som reference skal CK‑niveauet måles før behandlingsstart i følgende situationer:

* Ældre (≥ 65 år)
* Kvinder
* Nedsat nyrefunktion
* Ukontrolleret hypothyreoidisme
* Anamnese med arvelige muskulære lidelser hos patienten eller dennes familie
* Anamnese med muskulær toksicitet med et statin eller fibrat
* Alkoholmisbrug.

I sådanne situationer skal risikoen ved behandlingen overvejes i forhold til den mulige fordel for patienten, og klinisk monitorering anbefales. Hvis en patient tidligere har oplevet en muskellidelse på et fibrat eller statin, må behandling med et andet middel i samme klasse kun initieres med forsigtighed. Hvis CK‑niveauerne er signifikant forhøjede ved *baseline* (> 5 x ULN), må behandling ikke initieres.

Under behandlingen

Hvis der forekommer muskelsmerter, -svaghed eller -kramper, mens patienten er i behandling med et statin, skal CK‑niveauerne måles. Hvis disse niveauer viser sig at være signifikant forhøjede (> 5 x ULN) uden forudgående hård motion, skal behandlingen stoppes. Hvis de muskulære symptomer er alvorlige og dagligt forårsager ubehag, selvom CK‑niveauerne er < 5 x ULN, skal seponering af behandlingen overvejes. Hvis der er mistanke om myopati af andre årsager, skal behandlingen seponeres.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som varer ved til trods for seponering af statinbehandling (se pkt. 4.8).

Hvis symptomerne forsvinder, og CK‑niveauerne bliver normale igen, kan re-initiering af statin eller initiering af et alternativt statin overvejes ved laveste dosis og med omhyggelig monitorering.

Der er set øget forekomst af myopati hos patienter titreret til en dosis på 80 mg (se pkt. 5.1). Periodiske CK‑målinger anbefales, da de kan være nyttige til identifikation af subkliniske tilfælde af myopati. Der er dog ingen garantier for, at monitorering af denne art kan forhindre myopati.

Behandling med simvastatin skal afbrydes midlertidigt et par dage før en større elektiv operation, og såfremt større medicinske eller kirurgiske hændelser indtræder.

Forholdsregler til reduktion af risiko for myopati forårsaget af lægemiddelinteraktioner (se også pkt. 4.5)

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges signifikant ved samtidig brug af simvastatin og potente hæmmere af CYP3A4 (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv‑proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og lægemidler indeholdende cobicistat) samt gemfibrozil, ciclosporin og danazol. Anvendelse af disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges også ved samtidig brug af amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem og visse doser af simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være øget ved samtidig administration af fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Hos patienter med HoFH øges denne risiko muligvis ved samtidig brug af lomitapid og simvastatin.

Med hensyn til CYP3A4-hæmmere er samtidig brug af simvastatin og itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv‑proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat, derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Hvis behandling med potente CYP3A4-hæmmere (lægemidler, der øger AUC ca. 5 gange eller mere) ikke kan undgås, skal behandling med simvastatin afbrydes (og anvendelse af et alternativt statin overvejes) under behandlingsforløbet. Desuden skal der udvises forsigtighed, når simvastatin kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hæmmere: fluconazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice og simvastatin skal undgås.

Anvendelse af simvastatin sammen med gemfibrozil er kontraindiceret (se pkt. 4.3). På grund af den øgede risiko for myopati og rhabdomyolyse må simvastatindosen ikke overstige 10 mg dagligt hos patienter, der tager simvastatin sammen med andre fibrater, bortset fra fenofibrat (se pkt. 4.2 og 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af fenofibrat sammen med simvastatin, da begge stoffer kan forårsage myopati hver for sig.

Simvastatin må ikke administreres sammen med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter ophør af fusidinsyrebehandling. Hos patienter, hvor brugen af systemisk fusidinsyre vurderes at være af afgørende betydning, skal statinbehandlingen seponeres i hele perioden med fusidinsyrebehandling. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (herunder med dødelig udgang) hos patienter, der fik samtidig behandling med fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Patienten skal informeres om straks at søge lægehjælp ved symptomer såsom muskelsvaghed, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandlingen kan genoptages syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre.

I enkeltstående tilfælde, hvor der er behov for langvarig brug af systemisk fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, kan samtidig administration af simvastatin og fusidinsyre overvejes, men alene på individuel basis og under tæt lægelig overvågning.

Samtidig brug af simvastatin i doser højere end 20 mg dagligt og amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem skal undgås. Hos patienter med HoFH skal samtidig brug af simvastatin i doser over 40 mg dagligt og lomitapid undgås (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Patienter, der tager anden medicin med moderat hæmmende virkning på CYP3A4 i terapeutiske doser sammen med simvastatin, især ved højere simvastatindoser, kan have en øget risiko for myopati. Når simvastatin administreres sammen med en moderat CYP3A4-hæmmer (lægemidler, der øger AUC ca. 2-5 gange), kan justering af simvastatindosen være nødvendig. For visse moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. diltiazem, anbefales en maksimal dosis på 20 mg simvastatin (se pkt. 4.2).

Simvastatin er et substrat for efflukstransportøren brystcancerresistent protein (BCRP). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan medføre øget plasmakoncentration af simvastatin og en øget risiko for myopati. Derfor skal dosisjustering af simvastatin overvejes afhængigt af den ordinerede dosis. Administration af elbasvir og grazoprevir sammen med simvastatin er ikke undersøgt, men simvastatindosen må ikke overstige 20 mg dagligt hos patienter, som er i samtidig behandling med lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet forbundet med samtidig brug af HMG‑CoA-reduktasehæmmere og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre), der hver især kan forårsage myopati, når de gives alene.

I et klinisk forsøg (median for opfølgning 3,9 år) med patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom og med velkontrollerede LDL‑C-niveauer med simvastatin 40 mg/dag med eller uden ezetimib 10 mg var der ingen øget gavnlig virkning på det kardiovaskulære udfald ved tilføjelse af lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre). Derfor skal læger, som overvejer kombinationsterapi med simvastatin og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, grundigt afveje de potentielle fordele og risici og omhyggeligt monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, især i de første måneder af behandlingen, og når dosis af et af lægemidlerne øges.

Desuden var incidensen af myopati i dette forsøg cirka 0,24 % hos kinesiske patienter, der fik simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg, sammenlignet med 1,24 % hos kinesiske patienter, der fik simvastatin 40 mg eller ezetimib/simvastatin 10/40 mg samtidigt med nicotinsyre/laropiprant 2.000 mg/40 mg med modificeret udløsning. Den eneste asiatiske population, der blev undersøgt i dette kliniske forsøg, var kinesisk, men fordi incidensen af myopati er højere hos kinesiske end hos ikke-kinesiske patienter, frarådes samtidig administration af simvastatin og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre) hos asiatiske patienter.

Acipimox er strukturelt beslægtet med niacin. Acipimox blev ikke undersøgt, men risikoen for muskelrelaterede toksiske virkninger kan være den samme som for niacin.

Daptomycin

Der er rapporteret tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse ved samtidig administration af HMG‑CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin) og daptomycin. Der skal udvises forsigtighed ved ordination af HMG‑CoA-reduktasehæmmere med daptomycin, da begge stoffer kan forårsage myopati og/eller rhabdomyolyse hver for sig. Det skal overvejes at sætte behandlingen med simvastatin midlertidigt på pause hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risiciene. Læs ordinationsoplysningerne til daptomycin for at få yderligere oplysninger om denne potentielle interaktion med HMG‑CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin) og for at få yderligere vejledning vedrørende monitorering (se pkt. 4.5).

Leverpåvirkning

I kliniske studier er der forekommet vedvarende stigninger (til > 3 x ULN) i serumtransaminaser hos nogle få voksne patienter, der fik simvastatin. Når simvastatinbehandlingen blev afbrudt eller seponeret hos disse patienter, faldt transaminaseniveauerne sædvanligvis langsomt til samme niveau som før behandlingen.

Det anbefales at udføre leverfunktionsprøver, før behandlingen påbegyndes, og derefter som klinisk indiceret. Patienter titreret til 80 mg-dosis skal have taget en yderligere prøve før titreringen, 3 måneder efter titrering op til 80 mg dosis, og periodisk derefter (f.eks. halvårligt) i det første år af behandlingen. Særlig opmærksomhed skal udvises over for patienter, der udvikler forhøjede serumtransaminaseniveauer, og hos disse patienter skal målingerne gentages med det samme og derefter foretages hyppigere.

Hvis transaminaseniveauerne viser tegn på progression, specielt hvis de stiger til 3 x ULN og er vedvarende, skal simvastatin seponeres. Bemærk, at ALAT kan dannes i musklerne, og derfor kan ALAT, hvis det stiger samtidig med CK, indikere myopati (se Myopati/rhabdomyolyse ovenfor).

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af letal og ikke-letal leverinsufficiens hos patienter, der tog statiner, herunder simvastatin. Hvis der opstår alvorlig leverskade med kliniske symptomer og/eller hyperbilirubinæmi eller icterus under behandling med simvastatin, skal behandlingen straks afbrydes. Hvis en anden ætiologi ikke findes, må behandling med simvastatin ikke genoptages.

Lægemidlet skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der indtager store mængder alkohol.

Som ved andre lipidsænkende stoffer er der rapporteret moderate (< 3 x ULN) stigninger af serumtransaminase efter behandling med simvastatin. Disse forandringer viste sig kort efter påbegyndelse af behandlingen med simvastatin, var ofte forbigående, var ikke ledsaget af symptomer og krævede ikke afbrydelse af behandlingen.

Diabetes mellitus

Der er visse tegn på, at statiner som klasse øger blodglukose og hos nogle patienter, som har høj risiko for fremtidig diabetes, kan fremkalde hyperglykæmi i en grad, som kræver formel diabetesbehandling. Denne risiko opvejes dog af reduktionen af den vaskulære risiko ved statiner og må derfor ikke være en begrundelse for at stoppe statinbehandling. Patienter i risikogruppen (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension) skal monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

Interstitiel lungesygdom

Tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved nogle statiner, herunder simvastatin, specielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomerne kan omfatte dyspnø, tør hoste og forværring af den almindelige helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandlingen med statin seponeres.

Pædiatrisk population

Simvastatins sikkerhed og virkning hos 10‑17‑årige patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi blev undersøgt i et kontrolleret klinisk forsøg med unge drenge på Tanner-stadie II og derover og med piger, som var begyndt at menstruere mindst ét år tidligere. De patienter, der blev behandlet med simvastatin, havde en bivirkningsprofil, der generelt var sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos de patienter, der fik placebo. Doser over 40 mg er ikke undersøgt hos denne population. I dette begrænsede, kontrollerede studie var der ingen påviselig virkning på vækst eller kønsmodning hos de unge drenge eller piger eller nogen virkning på længden af menstruationscyklus hos pigerne (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1). Unge kvinder skal rådgives om egnede kontraceptions­metoder, mens de er i simvastatinbehandling (se pkt. 4.3 og 4.6). Hos patienter i alderen < 18 år er virkning og sikkerhed ikke blevet undersøgt i behandlingsperioder > 48 ugers varighed, og den langsigtede virkning på fysisk og intellektuel udvikling samt kønsmodning er ukendt. Simvastatin er ikke undersøgt hos patienter under 10 år, præpubertære børn og præmenstruelle piger.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder lactose. Det bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Flere mekanismer kan bidrage til potentielle interaktioner med HMG‑Co-A reduktase­hæmmere. Lægemidler eller naturlægemidler, som hæmmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportveje (f.eks. OATP1B), kan øge koncentrationen af simvastatin og simvastatinsyre i plasma og kan medføre øget risiko for myopati/rhabdomyolyse.

Se ordinationsoplysningerne for alle samtidigt administrerede lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres potentielle interaktioner med simvastatin og/eller muligheden for forandring af enzymer eller transportproteiner samt mulige justeringer af dosis og doseringsregimer.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Farmakodynamiske interaktioner

*Interaktioner med lipidsænkende lægemidler, der kan forårsage myopati, når det gives alene*

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, øges ved samtidig administration af fibrater. Desuden er der farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, hvilket resulterer i forhøjede simvastatin-plasmaniveauer (se *Farmakokinetiske interaktioner* nedenfor samt pkt. 4.3 og 4.4). Når simvastatin og fenofibrat gives samtidigt, er der ikke tegn på, at risikoen for myopati overstiger summen af de enkelte risici for hvert stof. Der foreligger ikke tilstrækkelige lægemiddelovervågningsdata og farmakokinetiske data for andre fibrater. Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet forbundet med samtidig brug af simvastatin og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Ordinationsanbefalinger for interagerende stoffer er opført i nedenstående tabel (nærmere oplysninger gives i teksten; se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**Interaktioner forbundet med øget  
risiko for myopati/rhabdomyolyse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Interagerende stoffer** | **Ordinationsanbefalinger** |
| *Potente CYP3A4-hæmmere:*  Itraconazol  Ketoconazol  Posaconazol  Voriconazol  Erythromycin  Clarithromycin  Telithromycin  Hiv-proteasehæmmere  (f.eks. nelfinavir)  Boceprevir  Telaprevir  Nefazodon  Cobicistat  Ciclosporin  Danazol  Gemfibrozil | **Kontraindiceret med simvastatin** |
| Andre fibrater (bortset fra fenofibrat) | Dosis må ikke overstige 10 mg simvastatin dagligt |
| Fusidinsyre | Frarådes sammen med simvastatin |
| Niacin (nicotinsyre (≥ 1 g/dag) | Hos asiatiske patienter: Frarådes sammen med simvastatin |
| Amiodaron  Amlodipin  Verapamil  Diltiazem  Elbasvir  Grazoprevir | Dosis må ikke overstige 20 mg simvastatin dagligt |
| Lomitapid | Hos patienter med HoFH: Dosis må ikke overstige 40 mg simvastatin dagligt |
| Daptomycin | Det skal overvejes at sætte behandlingen med simvastatin midlertidigt på pause hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risiciene (se pkt. 4.4) |
| Grapefrugtjuice | Undgå grapefrugtjuice under behandling med simvastatin |

*Andre lægemidlers virkning på simvastatin*

*Interaktioner med CYP3A4-hæmmere*

Simvastatin er substrat for cytochrom P450 3A4. Potente hæmmere af cytochrom P450 3A4 øger risikoen for myopati og rhabdomyolyse ved at øge koncentrationen af HMG‑CoA-reduktasehæmmeraktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Disse hæmmere omfatter itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og lægemidler, som indeholder cobicistat. Samtidig administration af itraconazol resulterede i en mere end 10 gange højere eksponering for simvastatinsyre (den aktive β-hydroxysyremetabolit). Telithromycin forårsagede en 11 gange højere eksponering for simvastatinsyre.

Kombination med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, som indeholder cobicistat, samt gemfibrozil, ciclosporin og danazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis behandling med potente CYP3A4-hæmmere (lægemidler, der øger AUC ca. 5 gange eller mere) er uundgåelig, skal behandling med simvastatin indstilles (og anvendelse af et alternativt statin overvejes) under dette behandlingsforløb. Der skal udvises forsigtighed, når simvastatin gives samtidigt med visse andre mindre potente CYP3A4-hæmmere: fluconazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

* *Ticagrelor*

Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin øgede simvastatins Cmax med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres Cmax med 64 % og AUC med 52 %; der blev set individuelle tilfælde med stigninger svarende til 2-3 gange. Samtidig administration af ticagrelor og doser af simvastatin på over 40 mg dagligt kan medføre bivirkninger ved simvastatin og skal holdes op imod de potentielle fordele. Simvastatin havde ingen virkning på plasmakoncentrationen af ticagrelor. Samtidig brug af ticagrelor og doser af simvastatin på over 40 mg frarådes.

* *Fluconazol*

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af rhabdomyolyse i forbindelse med samtidig administration af simvastatin og fluconazol (se pkt. 4.4).

* *Ciclosporin*

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af ciclosporin og simvastatin; derfor er anvendelse sammen med ciclosporin kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4). Selvom mekanismen ikke er helt forstået, er det blevet påvist, at ciclosporin øger HMG‑CoA-reduktasehæmmeres AUC. Forøgelsen af simvastatinsyres AUC skyldes formodentlig blandt andet hæmning af CYP3A4 og/eller OATP1B1.

* *Danazol*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af danazol og simvastatin; derfor er anvendelse sammen med danazol kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

* *Gemfibrozil*

Gemfibrozil øger simvastatinsyres AUC 1,9 gange, muligvis på grund af hæmning af glukuronideringen og/eller OATP1B1 (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig administration med gemfibrozil er kontraindiceret.

* *Fusidinsyre*

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være øget ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) kendes endnu ikke. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, som fik denne kombination. Samtidig administration af denne kombination kan medføre øget plasmakoncentration af begge lægemidler.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med simvastatin seponeres under behandlingen med fusidinsyre (se pkt. 4.4).

* *Amiodaron*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af amiodaron og simvastatin (se pkt. 4.4). I et klinisk forsøg blev der rapporteret myopati hos 6 % af de patienter, der fik simvastatin 80 mg og amiodaron. Derfor må simvastatindosen ikke overstige 20 mg dagligt for patienter, der samtidigt får amiodaron.

*Calciumantagonister*

* *Verapamil*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af verapamil og simvastatin 40 mg og 80 mg (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af verapamil i en 2,3 gange højere eksponering for simvastatinsyre, formodentligt delvis på grund af hæmning af CYP3A4. Derfor må simvastatindosen ikke overstige 20 mg dagligt hos patienter, der får samtidig behandling med verapamil.

* *Diltiazem*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie forårsagede samtidig administration af diltiazem en 2,7 gange højere eksponering for simvastatinsyre, formodentlig på grund af hæmning af CYP3A4. Derfor må simvastatindosen ikke overstige 20 mg dagligt for patienter, der får samtidig behandling med diltiazem.

* *Amlodipin*

Patienter, der får amlodipin og samtidigt behandles med simvastatin, har en øget risiko for myopati. I et farmakokinetisk studie forårsagede samtidig administration af amlodipin en 1,6 gange højere eksponering for simvastatinsyre. Derfor må simvastatindosen ikke overstige 20 mg dagligt for patienter, der får samtidig behandling med amlodipin.

* *Lomitapid*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges muligvis ved samtidig administration af lomitapid og simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.4). Hos patienter med HoFH må simvastatindosen derfor ikke overstige 40 mg dagligt hos patienter, der får samtidig behandling med lomitapid.

*Moderate hæmmere af CYP3A4*

Patienter, der tager andre lægemidler med moderat hæmmende virkning på CYP3A4 ved terapeutiske doser samtidigt med simvastatin, især med højere simvastatindoser, kan have øget risiko for myopati (se pkt. 4.4).

* *Hæmmere af transportprotein OATP1B1*

Simvastatinsyre er et substrat for transportprotein OATP1B1. Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer transportprotein OATP1B1, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatinsyre og en øget risiko for myopati (se pkt. 4.3 og 4.4).

* *Hæmmere af brystcancer-resistent protein (BCRP)*

Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer BCRP, herunder lægemidler, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og en øget risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

* *Interaktion med glecaprevir/pibrentasvir*

Glecaprevir/pibrentasvir er potente hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og MDR1 og svage hæmmere af BCRP. Samtidig administration af simvastatin eller simvastatinsyre og de nævnte antivirale stoffer er blevet påvist at føre til en øget plasmakoncentration af statinet, som igen kan øge risikoen for dosisafhængige bivirkninger såsom myopati.

* *Niacin (nicotinsyre)*

Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet forbundet med samtidig administration af simvastatin og lipidmodificerende doser (≥ 1 g/dag) af niacin (nicotinsyre). I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af en enkelt dosis af depotnicotinsyre 2 g og simvastatin 20 mg i en beskeden forøgelse af simvastatins og simvastatinsyres AUC og af simvastatinsyres plasmakoncentrationers Cmax.

* *Grapefrugtjuice*

Grapefrugtjuice hæmmer cytochrom P450 3A4. Samtidig indtagelse af store mængder grapefrugtjuice (over 1 liter dagligt) og simvastatin resulterede i en 7 gange højere eksponering for simvastatinsyre. Indtagelse af 240 ml grapefrugtjuice om morgenen og simvastatin om aftenen medførte også en 1,9 gange højere eksponering. Indtagelse af grapefrugtjuice under behandling med simvastatin skal derfor undgås.

* *Colchicin*

Der er rapporteret om myopati og rhabdomyolyse ved samtidig administration af colchicin og simvastatin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tæt klinisk monitorering af patienter, der tager denne kombination, tilrådes.

* *Daptomycin*

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse øges muligvis ved samtidig administration af HMG‑CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.4).

* *Rifampicin*

Da rifampicin er en potent CYP3A4-induktor, kan patienter, der er i langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling af tuberkulose), opleve reduceret virkning af simvastatin. I et farmakokinetisk studie med raske frivillige faldt arealet under kurven (AUC) for simvastatinsyres plasmakoncentration med 93 % ved samtidig administration af rifampicin.

*Simvastatins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

Simvastatin har ikke en hæmmende virkning på cytochrom P450 3A4. Derfor forventes simvastatin ikke at påvirke plasmakoncentrationen af stoffer, der metaboliseres via cytochrom P450 3A4.

* *Orale antikoagulantia*

I to kliniske studier, det ene med normale frivillige og det andet med patienter med hyperkolesterolæmi, gav simvastatin 20-40 mg dagligt en beskeden øgning i virkning af coumarin-antikoagulantia: protrombintiden, rapporteret som International Normaliseret Ratio (INR), øgedes fra 1,7 ved baseline til 1,8 og fra 2,6 ved baseline til 3,4 i henholdsvis studiet med frivillige og studiet med patienter. Meget sjældne tilfælde af forhøjet INR er rapporteret. Hos patienter, der får coumarin-antikoagulantia, skal protrombintiden måles, før behandling med simvastatin påbegyndes, og følges regelmæssigt i den tidlige del af behandlingsforløbet for at sikre, at der ikke sker signifikant ændring i protrombintiden. Når der er påvist stabil protrombintid, kan protrombintiden monitoreres med intervaller, der sædvanligvis anbefales for patienter i behandling med coumarin-antikoagulantia.

Hvis simvastatindosen ændres eller seponeres, skal den samme procedure gentages. Simvastatinbehandling har ikke været forbundet med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Simvastatin er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Sikkerheden hos gravide kvinder er ikke undersøgt. Der er ikke udført kliniske forsøg med simvastatin hos gravide kvinder. Der er i sjældne tilfælde rapporteret om kongenitte anomalier efter intrauterin eksponering for HMG‑CoA-reduktasehæmmere. I en analyse af cirka 200 prospektivt fulgte graviditeter med eksponering for simvastatin eller en anden nært beslægtet HMG‑CoA-reduktasehæmmer i første trimester var incidensen af kongenitte anomalier dog sammenlignelig med incidensen hos den generelle population. Antallet af graviditeter var statistisk tilstrækkeligt til at udelukke en øgning i kongenitte anomalier på 2,5 gange eller mere i forhold til den generelle incidens.

Selvom der ikke er tegn på, at incidensen af kongenitte anomalier hos børn født af patienter, der tager simvastatin eller en anden nært beslægtet HMG‑CoA-reduktasehæmmer, afviger fra incidensen i den generelle population, kan maternel behandling med simvastatin reducere føtalniveauerne af mevalonat, som er en prækursor for kolesterol-biosyntese.

Aterosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis har seponering af lipidsænkende lægemidler under graviditeten kun ringe indflydelse på den risiko, der på langt sigt er forbundet med primær hyperkolesterolæmi. Af disse grunde må simvastatin ikke gives til kvinder, som er gravide, forsøger at blive gravide eller tror, at de er gravide. Behandling med simvastatin skal suspenderes under graviditeten, eller indtil det er fastslået, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om simvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Da mange lægemidler udskilles i human mælk, og da der er potentiel risiko for alvorlige bivirkninger, må kvinder, der tager simvastatin, ikke amme deres børn (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende simvastatins virkninger på fertiliteten hos mennesker. Simvastatin havde ingen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Simvastatin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal dog tages højde for, når man kører bil eller betjener maskiner, at der har været rapporteret sjældne tilfælde af svimmelhed efter markedsføringen.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger, som er blevet rapporteret under kliniske studier og/eller ved anvendelse efter markedsføring, er kategoriseret på grundlag af en vurdering af deres incidensrate i store, langvarige, placebokontrollerede kliniske forsøg, blandt andet HPS (Heart Protection Study) og 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) med henholdsvis 20.536 og 4.444 patienter (se pkt. 5.1). I HPS blev kun alvorlige bivirkninger samt myalgi, forhøjede serumtransaminaser og CK registreret. I 4S blev alle nedenfor nævnte bivirkninger registreret. Hvis incidensraterne ved simvastatin var mindre end eller sammenlignelige med placebo i disse forsøg, og der var lignende spontane indberetninger med en rimelig årsagssammenhæng, er disse bivirkninger kategoriseret med hyppigheden "sjælden".

I HPS (se pkt. 5.1), hvor 20.536 patienter blev behandlet med enten simvastatin 40 mg/dag (n = 10.269) eller placebo (n = 10.267), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige mellem patienter, der fik behandling med simvastatin 40 mg, og patienter, der fik behandling med placebo, i gennemsnit i løbet af studiets 5 år. Antal seponeringer på grund af bivirkninger var sammenlignelige (4,8 % af de patienter, der fik simvastatin 40 mg, sammenlignet med 5,1 % af de patienter, der fik placebo). Incidensen af myopati var < 0,1 % for patienter behandlet med simvastatin 40 mg.

Forhøjede transaminaser (> 3 x ULN bekræftet ved gentagen test) forekom hos 0,21 % (n = 21) af de patienter, der fik behandling med simvastatin 40 mg, sammenlignet med 0,09 % (n = 9) af de patienter, der fik placebo.

Hyppigheden af bivirkninger er angivet i følgende rækkefølge: Meget almindelig (> 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel over bivirkninger

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse i henhold til MedDRA** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Anæmi |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Anafylaksi |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Insomni |
| Ikke kendt | Depression |
| Nervesystemet | Sjælden | Hovedpine, paræstesi, svimmelhed, perifer neuropati |
| Meget sjælden | Svækket hukommelse\*\*\*\*\* |
| Ikke kendt | Myasthenia gravis |
| Øjne | Sjælden | Sløret syn, synsnedsættelse |
| Ikke kendt | Okulær myasteni |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke kendt | Interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Sjælden | Obstipation, abdominalsmerter, flatulens, dyspepsi, diarré, kvalme, opkastning, pankreatitis |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Hepatitis/icterus |
| Meget sjælden | Letal og ikke-letal leverinsufficiens |
| Hud og subkutane væv | Sjælden | Udslæt, pruritus, alopeci |
| Meget sjælden | Lichenoide lægemiddeludslæt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Sjælden | Myopati\* (inklusive myositis), rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt (se pkt. 4.4), myalgi, muskelkramper |
| Meget sjælden | Muskelruptur |
| Ikke kendt | Tendinopati, undertiden kompliceret af ruptur, immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM)\*\* |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Gynækomasti |
| Ikke kendt | Erektil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\*\*\* | Sjælden | Asteni |
| Undersøgelser\*\*\*\* | Sjælden | Stigning i serumtransaminaser (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, γ‑glutamyltranspeptidase) (se pkt. 4.4, Leverpåvirkning), forhøjet alkalisk fosfatase; stigning i CK-koncentrationer i serum (se pkt. 4.4). |

\* I et klinisk forsøg forekom myopati hyppigere hos patienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag end hos patienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % mod 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

\*\* Der er i meget sjældne tilfælde beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM kendetegnet ved: vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serumkreatinkinase, som vedvarer på trods af seponering af statinbehandlingen, muskelbiopsi, der viser nekrotiserende myopati uden signifikant inflammation, forbedring med immunsupprimerende midler (se pkt. 4.4).

\*\*\* Der er rapporteret sjældne tilfælde af muligt hypersensitivitetssyndrom, som blandt andet omfattede: angioødem, lupus-lignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vaskulitis, trombocytopeni, eosinofili, ESR-forhøjelse, artritis og artralgi, urticaria, fotosensitivitet, feber, rødme, dyspnø og utilpashed.

\*\*\*\* Stigninger i HbA1c og blodglukoseniveauer ved faste er blevet rapporteret med statiner, herunder simvastatin.

\*\*\*\*\* Efter markedsføring har der været sjældne rapporter om kognitiv svækkelse (f.eks. hukommelsestab, glemsomhed, amnesi, svækket hukommelse, konfusion) forbundet med brug af statin, herunder simvastatin. De indberettede tilfælde var generelt ikke alvorlige og var reversible efter seponering af statin, med variabel tid til debut af symptomer (1 dag til år) og resolution af symptomer (median 3 uger).

Følgende yderligere bivirkninger er blevet rapporteret for nogle statiner:

* Søvnforstyrrelser, herunder mareridt
* Seksuel dysfunktion
* Diabetes mellitus: Frekvensen vil afhænge af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglukose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension i anamnesen).

Pædiatrisk population

I et 48‑ugers studie, der omfattede børn og unge (drenge på Tanner-stadie II og derover og piger, som var begyndt at menstruere mindst ét år tidligere) i alderen 10‑17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (n = 175), svarede sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen for den gruppe, der blev behandlet med simvastatin, generelt til profilen for den gruppe, der blev behandlet med placebo. Den langsigtede virkning på fysisk og intellektuel udvikling samt kønsmodning er ukendt. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt tilstrækkelige data om behandling i mere end et år (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er til dato kun rapporteret få tilfælde af overdosering; den højeste dosis var 3,6 g. Alle patienter kom sig uden følgevirkninger. Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering. I dette tilfælde skal der træffes symptomatiske og understøttende foranstaltninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA-reduktasehæmmer. ATC-kode: C 10 AA 01.

Virkningsmekanisme

Simvastatin, som er en inaktiv lakton, hydrolyseres i leveren efter oral administration til den tilsvarende aktive β-hydroxysyreform, som har en potent aktivitet i hæmningen af HMG‑CoA-reduktase (3‑hydroxy-3‑methylglutaryl-coenzym A-reduktase). Dette enzym katalyserer omdannelsen af HMG‑CoA til mevalonat, som er et tidligt og hastighedsbegrænsende trin i kolesterols biosyntese.

Simvastatin er blevet påvist at reducere både normale og forhøjede LDL‑C-koncentrationer. LDL dannes af et protein med meget lav densitet (VLDL) og kataboliseres overvejende af den højaffinitive LDL‑receptor. Mekanismen i simvastatins LDL‑sænkende virkning kan omfatte både reduktion af koncentrationen af VLDL‑kolesterol (VLDL‑C) og induktion af LDL‑receptoren, hvilket kan føre til reduceret produktion og øget katabolisme af LDL‑C. Apolipoprotein B falder også markant under behandling med simvastatin. Endvidere øger simvastatin HDL C moderat og reducerer plasma-TG. Som et resultat af disse forandringer reduceres forholdet mellem total-kolesterol og HDL‑C og mellem LDL‑C og HDL‑C.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Høj risiko for koronar hjertesygdom (CHD) eller eksisterende koronar hjertesygdom*

I Heart Protection Study (HPS) blev virkningen af behandling med simvastatin vurderet hos 20.536 patienter (i alderen 40-80 år) med eller uden hyperlipidæmi, og med koronar hjertesygdom, andre okklusive arterielle sygdomme eller diabetes mellitus. I dette studie blev 10.269 patienter behandlet med simvastatin 40 mg/dag, og 10.267 patienter blev behandlet med placebo i en gennemsnitlig periode på 5 år. Ved *baseline* havde 6.793 patienter (33 %) LDL-C niveauer under 116 mg/dl; 5.063 patienter (25 %) havde niveauer mellem 116 mg/dl og 135 mg/dl; og 8.680 patienter (42 %) havde niveauer højere end 135 mg/dl.

Behandling med simvastatin 40 mg/dag, sammenlignet med placebo, reducerede signifikant risikoen for mortalitet af enhver årsag (1.328 [12,9 %] for patienter, der fik behandling med simvastatin, mod 1.507 [14,7 %] for patienter, der fik placebo; p = 0,0003) på grund af 18 % reduktion i den koronare dødelighedsprocent (587 [5,7 %] mod 707 [6,9 %]; p = 0,0005; absolut risikoreduktion på 1,2 %). Nedgangen i ikke-vaskulære dødsfald nåede ikke statistisk signifikans. Simvastatin nedsatte også risikoen for større koronare hændelser (et samlet resultat bestående af ikke-letal MI eller CHD-dødsfald) med 27 % (p < 0,0001). Simvastatin reducerede behovet for at få foretaget koronare revaskulariseringsindgreb (herunder koronar bypassoperation eller perkutan transluminal koronar angioplastik) og perifere og andre ikke-koronare revaskulariseringsindgreb med henholdsvis 30 % (p < 0,0001) og 16 % (p = 0,006). Simvastatin reducerede risikoen for apopleksi med 25 % (p < 0,0001), hvilket skyldes en 30 % reduktion i antallet af hændelser med iskæmisk apopleksi (p < 0,0001). Inden for undergruppen af patienter med diabetes reducerede simvastatin endvidere risikoen for at udvikle makrovaskulære komplikationer, inklusive perifere revaskulariseringsindgreb (operation eller angioplastik), amputation af underekstremiteter eller sår på benene med 21 % (p = 0,0293). Den forholdsmæssige reduktion i hændelsesraten var ens i alle undergrupper af de undersøgte patienter, herunder patienter uden koronar sygdom men med cerebrovaskulær eller perifer arteriesygdom, mænd og kvinder, over eller under 70 år ved tilmelding til studiet, med tilstedeværelse eller fravær af hypertension og især med LDL‑kolesterol under 3,0 mmol/l ved inklusion.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) blev virkningen af behandling med simvastatin på den totale mortalitet vurderet hos 4.444 patienter med CHD og total-kolesterol ved *baseline* på 212‑309 mg/dl (5,5‑8,0 mmol/l). I dette randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie blev patienter med angina eller tidligere myokardieinfarkt (MI) behandlet med diæt, standardbehandling og enten simvastatin 20-40 mg/dag (n = 2.221) eller placebo (n = 2.223) med en median behandlingsvarighed på 5,4 år. Simvastatin reducerede risikoen for dødsfald med 30 % (absolut risikoreduktion på 3,3 %). Risikoen for CHD-dødsfald blev reduceret med 42 % (absolut risikoreduktion på 3,5 %). Simvastatin reducerede også risikoen for alvorligere koronare hændelser (CHD-dødsfald samt hospitalsverificeret og ikke-symptomgivende ikke-letalt MI) med 34 %. Endvidere reducerede simvastatin risikoen væsentligt for letale og ikke-letale cerebrovaskulære hændelser (apopleksi og forbigående iskæmiske anfald) med 28 %. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne for så vidt angår ikke-kardiovaskulær mortalitet.

I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) blev virkningen af behandling med simvastatin 80 mg mod 20 mg (median for opfølgning 6,7 år) på større vaskulære hændelser (MVE'er; defineret som letal CHD, ikke-letal MI, koronar revaskulariseringsindgreb, ikke-letal eller letal apopleksi eller perifer revaskulariseringsindgreb) evalueret hos 12.064 patienter med myokardieinfarkt i anamnesen. Der var ingen signifikant forskel på incidensen af MVE'er mellem de 2 grupper; simvastatin 20 mg (n = 1.553; 25,7 %) mod simvastatin 80 mg (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94; 95 % CI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskel i LDL‑C mellem de to grupper i løbet af studiet var 0,35 ± 0,01 mmol/l. Sikkerhedsprofilerne var ens i de to behandlingsgrupper med undtagelse af incidensen af myopati, der var ca. 1,0 % hos patienter, der blev behandlet med simvastatin 80 mg, sammenlignet med 0,02 % hos patienter, der blev behandlet med 20 mg. Ca. halvdelen af disse myopatitilfælde opstod under behandlingen det første år. Incidensen af myopati under behandlingen hvert af de følgende år var ca. 0,1 %.

*Primær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi*

I studier, som sammenlignede virkning og sikkerhed af simvastatin 10, 20, 40 og 80 mg dagligt hos patienter med hyperkolesterolæmi, var middelværdien for LDL‑C-reduktioner på henholdsvis 30, 38, 41 og 47 %. I studier med patienter med kombineret (blandet) hyperlipidæmi, som fik simvastatin 40 mg og 80 mg, var medianen for reduktioner i triglycerider henholdsvis 28 og 33 % (placebo: 2 %) og middelværdien for stigninger i HDL‑C var henholdsvis 13 og 16 % (placebo: 3 %).

Pædiatrisk population

I et dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev 175 patienter (99 drenge på Tanner-stadie II og derover og 76 piger, som var begyndt at menstruere mindst ét år tidligere) i alderen 10‑17 år (middelværdi for alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH) randomiseret til simvastatin eller placebo i 24 uger (basisstudie). Inklusion i studiet krævede et LDL‑C-niveau ved *baseline* på mellem 160 og 400 mg/dl og mindst én forælder med et LDL‑C-niveau > 189 mg/dl. Simvastatindosis (én gang dagligt om aftenen) var på 10 mg i de første 8 uger, 20 mg de næste 8 uger og derefter 40 mg. I en 24‑ugers forlængelse valgte 144 patienter at fortsætte behandlingen med 40 mg simvastatin eller placebo.

Simvastatin sænkede i signifikant grad plasmaindholdet af LDL‑C, TG og Apo B. Efter 48 uger var resultaterne fra forlængelsen sammenlignelige med dem, der blev observeret i basisstudiet.

Efter 24 ugers behandling var middelværdien for LDL‑C 124,9 mg/dl (interval: 64,0‑289,0 mg/dl) i den gruppe, der fik 40 mg simvastatin, sammenlignet med 207,8 mg/dl (interval: 128,0‑334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Efter 24 ugers simvastatinbehandling (med doser, der blev øget fra 10, 20 og op til 40 mg dagligt med 8‑ugers intervaller) sænkede simvastatin middelværdien for LDL‑C med 36,8 % (placebo: 1,1 % stigning i forhold til *baseline*), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) og medianen for TG-niveauerne med 7,9 % (placebo: 3,2 %) og øgede middelværdien for HDL‑C-niveauerne med 8,3 % (placebo: 3,6 %). De langsigtede fordele ved simvastatin for kardiovaskulære hændelser hos børn med HeFH kendes ikke.

Sikkerhed og virkning af doser over 40 mg dagligt er ikke undersøgt hos børn med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi. Den langsigtede virkning af simvastatinbehandling i barndommen på reduceret morbiditet og mortalitet i voksenlivet er ikke fastlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Simvastatin er en inaktiv lakton, som nemt hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende β‑hydroxysyre, som er en potent HMG‑CoA-reduktasehæmmer. Hydrolyse finder hovedsageligt sted i leveren; hydrolysehastigheden i humant plasma er meget langsom.

De farmakokinetiske egenskaber er vurderet hos voksne. Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra børn og unge.

Absorption

Hos mennesker absorberes simvastatin godt, og det gennemgår udtalt first-pass-metabolisme i leveren. Ekstraktionen i leveren afhænger af blodgennemstrømningen i leveren. Leveren er det primære virkningssted for den aktive form af stoffet. Tilgængeligheden af β‑hydroxysyre i den systemiske cirkulation efter en oral dosis simvastatin er blevet påvist at være mindre end 5 % af dosen. Maksimal plasmakoncentration af aktive hæmmere nås ca. 1-2 timer efter administration af simvastatin. Samtidigt fødeindtag påvirker ikke absorptionen.

Farmakokinetikken for enkel- og flergangsdosering af simvastatin viste ingen akkumulation af lægemidlet efter flergangsdosering.

Fordeling

Proteinbindingen af simvastatin og den aktive metabolit er > 95 %.

Biotransformation og elimination

Simvastatin er substrat for CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5). Hovedmetabolitterne i simvastatin, som er til stede i humant plasma, er β‑hydroxysyre samt yderligere fire aktive metabolitter. Efter oral dosering af radioaktivt simvastatin til mennesker blev 13 % af radioaktiviteten udskilt i urinen og 60 % i fæces inden for 96 timer. Den mængde, der fandtes i fæces, repræsenterer tilsvarende mængder af absorberet lægemiddel udskilt i galden såvel som ikke-absorberet lægemiddel. Efter intravenøs injektion af β‑ hydroxysyremetabolitten var halveringstiden gennemsnitligt på 1,9 timer. I gennemsnit blev kun 0,3 % af den intravenøse dosis udskilt i urinen som metabolitter.

Simvastatinsyre optages aktivt i hepatocytterne via transportøren OATP1B1.

Simvastatin er substrat for efflukstransportøren BCRP.

Særlige populationer

*SLCO1B1-polymorfisme*

Bærere af SLOC1B1-genets c.521T>C-allel har lavere OATP1B1-aktivitet. Den gennemsnitlige eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolit, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere (CT) af C-allelen og 221 % hos homozygote (CC) bærere i forhold til eksponeringen hos patienter, der har den mest almindelige genotype (TT). Forekomsten af C‑allelen i den europæiske population er 18 %. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for øget eksponering for simvastatinsyre, hvilket kan føre til en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ud fra konventionelle dyrestudier af farmakodynamik, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale er der ingen anden fare for mennesker, end hvad der kan forventes på grund af den farmakologiske mekanisme. Ved de maksimalt tolererede doser hos både rotter og kaniner forårsagede simvastatin ikke misdannede fostre og havde ingen indvirkning på fertiliteten, den reproduktive funktion eller den neonatale udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Prægelatineret stivelse

Ascorbinsyre

Citronsyremonohydrat

Butylhydroxyanisol

Natriumlaurylsulfat

Hypromellose

Talcum

Magnesiumstearat

Tablettens filmovertræk

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Rød jernoxid (E172)

*For 20 mg- og 40 mg-tabletter*

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger med 28, 30, 60, 84 eller 90 filmovertrukne tabletter eller i kalenderpakning, der indeholder 28 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med skruelåg af polypropylen med 28, 30, 100 eller 250 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan AB

Box 23033

104 35 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 64026

20 mg: 64027

40 mg: 64028

80 mg: 64029

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. december 2023