

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Simvastatin Bluefish 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Simvastatin Bluefish 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Simvastatin Bluefish 40 mg filmuhúðaðar töflur  
Simvastatin Bluefish 80 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af simvastatini.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af simvastatini.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af simvastatini  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af simvastatini

Hjálparefni með þekkta verkun:  
Laktósaeinhýdrat.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 70 mg af laktósa einhýdrati.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg af laktósa einhýdrati.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 280 mg af laktósa einhýdrati.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 560 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Simvastatin Bluefish 10 mg töflur:  
Ljósbleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „A“ greipt í aðra hliðina og „01“ í hina hliðina.

Simvastatin Bluefish 20 mg töflur:  
Ljósbleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „A“ greipt í aðra hliðina og „02“ í hina hliðina.

Simvastatin Bluefish 40 mg töflur:  
Bleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „A“ greipt í aðra hliðina og „03“ í hina hliðina.

Simvastatin Bluefish 80 mg töflur:  
Bleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla með „A“ greipt í aðra hliðina og „04“ í hina hliðina.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### Kólesterólhækkun

Meðferð við hækkun á kólesteróli af óþekktum orsökum (primary hypercholesterolaemia) eða ýmsum blönduðum blóðfituvandamálum (mixed dyslipidaemia) til viðbótar við sérstakt mataræði, þegar svörun við mataræðinu og öðrum úrræðum en lyfjameðferð (t.d. líkamspjálfun, minnkun líkamspýngdar) er ekki viðunandi.

Meðhöndlun arfhreinnar arfgengrar hækkunar á kólesteróli (HoFH), til stuðnings ákveðnu mataræði og

annarri meðferð til að minnka blóðfitu (t.d. LDL-blóðhreinsun (apheresis)) eða ef slík meðferð er ekki tiltæk.

#### Til að koma í veg fyrir hjarta- og æðasjúkdóma

Lækkun dánar- og sjúkdómstíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með greinilegan æðakölkunar sjúkdóm eða sykursýki, með annaðhvort eðlileg eða hækkuð kólesterólgildi, til viðbótar við leiðréttingu á öðrum áhættuþáttum og aðra meðferð til verndar hjartanu (sjá kafla 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

### Skammtar

Skammtar eru á bilinu 5-80 mg/dag af simvastatini, gefin í einum skammti til inntöku að kvöldi. Reynist nauðsynlegt að aðlagða skammta skal það gert með a.m.k. fjögurra vikna millibili, í að hámarki 80 mg/dag, gefin í einum skammti að kvöldi. Notkun 80 mg skammts er einungis ráðlögð hjá sjúklingum með verulega hækkun á kólesteróli og í mikilli hættu á að fá hjarta- eða æðasjúkdóma, en hafa ekki náð markmiðum meðferðar með minni skömmtum, og þegar ávinningur er talinn vera meiri en hugsanleg áhætta.

### Kólesterólhækkun

Sjúklinginn skal setja á hefðbundið mataræði sem stuðlar að lækkun á kólesteróli, sem hann ætti að halda sig við meðan á meðferð með Simvastatin Bluefish stendur. Venjulegur upphafsskammtur er 10-20 mg/dag, gefin sem einn skammtur að kvöldi. Sjúklingum sem þurfa mikla lækkun á LDL-kólesteróli (meiri en 45%) má gefa upphafsskammt 20-40 mg/dag, í einum skammti að kvöldi. Ef aðlögun skammta reynist nauðsynleg skal hún gerð eins og lýst er hér að framan.

### Arfhrein arfgeng kólesterólhækkun

Samkvæmt niðurstöðum klínískrar samanburðarrannsóknar er ráðlagður upphafsskammtur Simvastatin Bluefish 40 mg/dag að kvöldi. Simvastatin Bluefish skal nota til stuðnings öðrum úrræðum til lækkunar blóðfitu (t.d. LDL-blóðhreinsun) hjá þessum sjúklingum eða ef slík úrræði eru ekki fyrir hendi.

Hjá sjúklingum sem taka lomitapíð samhliða Simvastatin Bluefish, á Simvastatin Bluefish skammturinn ekki að vera stærri en 40 mg/sólarhring (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

### Til að koma í veg fyrir hjarta- og æðasjúkdóma

Venjulegur skammtur af Simvastatin Bluefish er 20-40 mg/dag, gefin í einum skammti að kvöldi, fyrir sjúklinga sem eru í mikilli hættu á að fá kransæðasjúkdóm (kransæðasjúkdóm með eða án of mikillar blóðfitu). Hefja má lyfjameðferð um leið og tekið er upp ákveðið mataræði og líkamsþjálfun. Ef aðlögun skammta reynist nauðsynleg skal hún gerð eins og lýst er hér að framan.

### Samhliðameðferð

Simvastatin Bluefish er virkt hvort sem það er notað eitt sér eða samhliðameðferð með gallskýrubindandi lyfjum. Skammtin skal taka annaðhvort >2 klst. fyrir eða >4 klst. eftir gjöf gallskýrubindandi lyfs.

Hjá sjúklingum sem taka Simvastatin Bluefish samhliða fíbrötum, öðrum en gemfibrozili (sjá kafla 4.3) eða fenofibrati, á Simvastatin Bluefish skammturinn ekki að vera stærri en 10 mg/sólarhring. Hjá sjúklingum sem nota amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem eða lyf sem innihalda elbasvir eða grazoprevir samhliða Simvastatin Bluefish, á skammtur Simvastatin Bluefish ekki að fara yfir 20 mg/dag. (Sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Skert nýrnastarfsemi

Breyting á skömmtum er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) skal skammtur ekki vera yfir 10 mg/dag, nema að vandlega athuguðu máli. Ef slíkir skammtar eru taldir nauðsynlegir skal gefa þá með varúð.

#### Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá öldruðum.

#### Börn

Hjá börnum og unglingum (drengjum á stigi II á Tanner kvarða og yfir, og stúlkum sem hafa haft blæðingar í minnst eitt ár, 10-17 ára) með arfblendna arfgenga hækkun á kólesteróli, er ráðlagður upphafsskammtur venjulega 10 mg einu sinni á dag, að kvöldi. Börn og unglinga skal setja á hefðbundið mataræði sem stuðlar að lækkun á kólesteróli áður en meðferð með simvastatini er hafin; halda skal áfram á þessu mataræði meðan á meðferð með simvastatini stendur.

Ráðlagðir skammtar eru á bilinu 10-40 mg/dag; ráðlagður hámarksskammtur er 40 mg/dag. Skammta ætti að laga að þörf hvers og eins samkvæmt ráðlögðum markmiðum meðferðar, miðað við ráðleggingar um meðferð hjá börnum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Breyta skal skömmtum með minnst 4 vikna millibili.

Takmörkuð reynsla er af notkun Simvastatin Bluefish hjá börnum fyrir kynþroska.

#### Lyfjagjöf

Simvastatin Bluefish er til inntöku. Simvastatin Bluefish má gefa sem stakan skammt að kvöldi.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkur lifrarsjúkdómur eða viðvarandi óútskýrð hækkun á transamínösum í sermi.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla (lyfja sem auka AUC u.þ.b. fimmfalt eða meira) (t.d. itraconazols, ketoconazols, posaconazols, voriconazols, HIV próteasa hemla (t.d. nelfinavirs), boceprevirs, telaprevirs, erythromycins, clarithromycins, telithromycins, nefazodons og lyfja sem innihalda cobicistat) (sjá kafla 4.4 og 4.5).
- Samhliðanotkun gemfibrozils, ciklosporins eða danazols (sjá kafla 4.4 og 4.5).
- Samhliðanotkun lomitapids með skömmtum > 40 mg af Simvastatin Bluefish hjá sjúklingum með arfhreina arfgenga kólesterólhækkun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Vöðvakvilli/rákvöðvalýsa (Myopathy/rhabdomyolysis)

Simvastatin veldur, líkt og aðrir HMG-CoA redúktasar, stöku sinnum vöðvakvilla sem kemur fram sem verkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum og kreatínínasa (CK) meira en tíu sinnum yfir eðlilegum efri mörkum. Vöðvakvilli kemur stundum fram sem rákvöðvalýsa, með eða án bráðrar nýrnabilunar, vegna mýóglóbíns í þvagi, og í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa dauðsföll átt sér stað. Hættan á vöðvakvilla eykst ef virkni HMG-CoA redúktasahemla er mikil í plasma (þ.e. hækkuð gildi simvastatins og simvastatinsýru í plasma), sem geta orsakast, að hluta til, af lyfjum sem hafa áhrif á umbrot simvastatins og/eða flutningsleiðir (sjá kafla 4.5).

Eins og gildir fyrir aðra HMG-CoA redúktasahemla, er hættan á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu skammtaháð. Upplýsingar úr klínískri rannsókn þar sem 41.413 sjúklingar voru meðhöndlaðir með simvastatini, þar af 24.747 (u.þ.b. 60%) meðhöndlaðir í a.m.k. 4 ár, var tíðni vöðvakvilla u.þ.b. 0,02% þegar gefin voru 20 mg/dag, 0,08% þegar gefin voru 40 mg/dag og 0,61% þegar gefin voru 80 mg/dag. Í þessum rannsóknum var fylgst vandlega með sjúklingunum og sum lyf með milliverkanir við simvastatin voru útilokuð.

Í klínískri rannsókn þar sem sjúklingar með hjartadrep voru meðhöndlaðir með 80 mg/dag af simvastatini (eftirfylgni var að meðaltali 6,7 ár), var nýgengi vöðvakvilla u.þ.b. 1,0% samanborið við 0,02% hjá sjúklingum með 20 mg/dag. U.þ.b. helmingur þessara tilfella af vöðvakvilla áttu sér stað á fyrsta ári meðferðar. Nýgengi vöðvakvilla var 0,1% á hverju ári meðferðar þar á eftir (Sjá kafla 4.8 og 5.1).

Hætta á vöðvakvilla er meiri hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 80 mg af simvastatini í samanburði við aðrar gerðir statín-grundvallaðra meðferða með svipaða LDL-kólesertról lækkandi verun. Því á eingöngu að nota 80 mg skammtinn af Simvastatin Bluefish hjá sjúklingum sem eru með verulega kólesterólhækkun og eru í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og sem hafa ekki náð meðferðarmarkmiði sínu með lægri skömmtum og þegar talið er að væntanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Hjá sjúklingum sem taka simvastatin 80 mg og þurfa á milliverkandi lyfi að halda, skal nota minni skammt af simvastatini eða aðra statín-grundvallaða meðferð með minni hættu á milliverkunum við önnur lyf (sjá hér á eftir *Aðferðir til að draga úr hættu á vöðvakvilla vegna milliverkana við önnur lyf* og í kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Í klínískri rannsókn þar sem sjúklingar í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdómum fengu meðferð með simvastatini 40 mg/sólarhring (miðgildi eftirfylgni 3,9 ár), var tíðni vöðvakvilla u.þ.b. 0,05% hjá sjúklingum sem ekki voru kínverskir ( $n = 7.367$ ) samanborið við 0,24% hjá kínverskum sjúklingum ( $n = 5.468$ ). Vegna þess að eini asíska hópurinn sem metinn var í þessari klínísku rannsókn voru Kínverjar, skal gæta varúðar þegar simvastatini er ávísað handa asískum sjúklingum og nota þá lægsta nauðsynlegan skammt.

#### *Minnkuð virkni flutningspróteína*

Minnkuð virkni OATP flutningspróteína í lifur getur aukið altæka útsetningu fyrir simvastatinsýru og aukið hættuna á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Minnkuð virkni getur orðið vegna hindrunar milliverkandi lyfja (t.d. ciklosporins) eða hjá sjúklingum sem eru arfberar SLCO1B1 c.521T>C arfgerðar.

Sjúklingar sem bera SLCO1B1 genasamsætuna (c.521T>C) sem tjáir minni virkni OATP1B1 próteins eru með hærri altæka útsetningu fyrir simvastatinsýru og eru í aukinni hættu á að fá vöðvakvilla. Áhættan á háskammta (80 mg) simvastatintengdum vöðvakvilla er almennt u.þ.b. 1%, án genaprófana. Samkvæmt niðurstöðum SEARCH rannsóknarinnar eru þeir sem bera arfhreina C samsætu (einnig kallað CC) meðhöndlaðir með 80 mg í 15% áhættu á að fá vöðvakvilla innan eins árs, en áhættan hjá þeim sem bera arfblendna C samsætu (CT) er 1,5%. Samsvarandi áhætta er 0,3% hjá sjúklingum sem eru með algengustu arfgerðina (TT) (sjá kafla 5.2). Þar sem það er hægt, á að íhuga að ákvarða arfgerð með tilliti til C samsætu sem hluta af mati á ávinningi og áhættu áður en 80 mg af simvastatini er ávísað á einstaka sjúkling og forðast á háa skammta hjá þeim sem bera CC arfgerð. Hinsvegar getur fjarvera gensins við ákvörðun arfgerðar ekki útilokað að vöðvakvilli komi fram.

#### *Mælingar á kreatínkínasa*

Ekki skal mæla kreatínkínasa eftir mikla áreynslu eða þegar fyrir hendi eru þættir sem hugsanlega geta valdið aukningu á kreatínkínasa, þar sem það gerir mat á gildum erfitt. Ef grunnildi kreatínkínasa eru verulega hækkuð ( $>5 \times$  eðlileg efri mörk) skal endurtaka mælinguna 5 til 7 dögum síðar til að staðfesta niðurstöðuna.

#### *Áður en meðferð hefst*

Þegar simvastatinmeðferð er hafin, eða auka skal skammtinn af simvastatini, skal greina öllum sjúklingum frá hættunni á vöðvakvilla og ítrekað að þeir láti vita án tafar ef þeir verða varir við óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa undirliggjandi kvilla, sem aukið geta líkurnar á rákvöðvalýsu. Til að meta viðmiðunargrunngildi skal mæla kreatínkínasagildi áður en meðferð er hafin í eftirtöldum tilvikum:

- Aldraðir ( $\geq 65$  ára)
- Hjá konum
- Skert nýrnastarfssemi
- Ómeðhöndluð vanstarfsemi skjaldkirtils
- Saga um vöðvakvilla eða fjölskyldusaga um arfgengan vöðvakvilla
- Saga um vöðvaeitrun vegna notkunar statíns eða fíbrata
- Ofnotkun áfengis.

Í slíkum tilfellum skal vega og meta hugsanlegan ávinning af meðferð á móti áhættu og mælt er með klínísku eftirliti. Hafi sjúklingur áður fengið vöðvakvilla við meðferð með fíbrati eða statíni, skal gæta varúðar ef hafin er meðferð með öðru lyfi úr sama flokki. Ef grunngildi fyrir kreatínkínasa eru verulega hækkuð ( $>5 \times$  eðlileg efri mörk), á ekki að hefja meðferð.

#### *Meðan á meðferð stendur*

Komi fram vöðvaverkir, máttleysi eða krampar meðan á meðferð með statíni stendur skal mæla gildi kreatín kínasa. Ef þessi gildi reynast marktækt hækkuð, án verulegrar áreynslu ( $>5 \times$  eðlileg efri mörk), skal meðferð hætt. Ef einkenni frá vöðvum eru mikil og ef þau valda daglegum óþægindum, jafnvel þó gildi kreatínkínasa séu  $<5 \times$  eðlileg efri mörk, skal íhuga að hætta meðferðinni. Ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á að um vöðvakvilla sé að ræða skal meðferð hætt.

Greint hefur verið frá örfáum tilvikum ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepri (immune-mediated necrotizing myopathy) við eða eftir meðferð með nokkrum statínum. Einkenni ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepri eru þrálátur nærlægur vöðvaslappleiki og hækkuð sermisgildi kreatínkínasa, sem ganga ekki greiðlega til baka þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt (sjá kafla 4.8).

Ef einkenni hverfa og kreatíníngildi verða eðlileg má íhuga að hefja á ný meðferð með sama eða öðru statíni, í minnstu skömmtum og undir nákvæmu eftirliti.

Aukin tíðni vöðvakvilla hefur komið fram hjá sjúklingum sem hafa verið stilltir inn á 80 mg skammt af simvastatíni (sjá kafla 5.1). Mælt er með reglubundnum mælingum á kreatín kínasa, þar sem það getur verið gagnlegt til að uppgötva vöðvakvilla áður en einkenni koma fram.

Stöðva skal simvastatínmeðferð nokkrum dögum áður en meiri háttar aðgerð er áætluð og einnig ef sjúklingur þarf að gangast undir bráðaaðgerð eða um bráða sjúkdóma er að ræða.

#### *Aðgerðir til að draga úr hættu á vöðvakvilla vegna milliverkana við önnur lyf (sjá einnig kafla 4.5)*

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst marktækt við samhliðanotkun simvastatíns og öflugra CYP3A4 hemla (svo sem itraconazols, ketoconazols, posaconazols, voriconazols, erythromycins, clarithromycins, telithromycins, HIV-próteasahemla (t.d. nelfinavirs), boceprevirs, telaprevirs og nefazodons), lyfja sem innihalda cobicistat, auk gemfibrozils, ciclosporins og danazols. Þessi lyf má ekki nota samhliða (sjá kafla 4.3).

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst einnig við samhliðanotkun amiodarons, amlodipíns, verapamíls eða diltiazems og ákveðinna skammta af simvastatíni (sjá kafla 4.2 og 4.5). Hættan á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, getur verið meiri þegar um samhliðagjöf fusidicsýru og statína er að ræða (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun getur hættan aukist við samhliðanotkun lomitapíds og simvastatíns.

Hvað varðar CYP3A4 hemla er því mælt gegn notkun simvastatíns samhliða itraconazoli, ketoconazoli, posaconazoli, voriconazoli, HIV-próteasahemlum (t.d. nelfinaviri), bocepreviri, telapreviri, erythromycini, clarithromycini, telithromycini og nefazodoni (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ef meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum (lyfjum sem auka AUC u.þ.b. fimmfalt eða meira) er nauðsynleg, verður að gera hlé á simvastatínmeðferð (og íhuga notkun á öðru statíni) á meðan hún stendur yfir. Einnig skal sýna varkárni þegar nota skal simvastatín samhliða öðrum tilteknum minna öflugum CYP3A4 hemlum: fluconazoli, verapamíli og diltiazemi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal að drekka greipaldinsafa samhliða notkun simvastatins.

Ekki má nota simvastatin samhliða gemfibrozili (sjá kafla 4.3). Vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu á skammtur simvastatins ekki að vera stærri en 10 mg á dag hjá sjúklingum sem nota simvastatin samhliða öðrum fibrötum, öðrum en fenofibrati. (Sjá kafla 4.2 og 4.5). Gæta skal varúðar þegar fenofibrati er ávísað með simvastatini, þar sem hvort lyf fyrir sig getur valdið vöðvakvilla þegar þau eru gefin ein sér.

Ekki má gefa simvastatin samhliða lyfjaformum fusidicsýru með altæka verkun eða innan 7 daga frá því meðferð með fusidicsýru var stöðvuð. Hjá sjúklingum þar sem notkun fusidicsýru með altæka verkun er talin nauðsynleg skal stöðva statínmeðferð meðan á meðferð með fusidicsýru stendur. Tilkynnt hefur verið um rákvöðvalýsu (þar á meðal nokkur dauðsföll) hjá sjúklingum sem hafa notað fusidicsýru og statín samhliða (sjá kafla 4.5). Ráðleggja á sjúklingi að leita tafarlaust til læknis ef hann fær einhver einkenni vöðvaslappleika, verkja eða eymsla. Hefja má statínmeðferð á ný sjö dögum eftir síðasta skammt af fusidicsýru. Í undantekningartilvikum þegar þörf er á að framlengja altæka meðferð með fusidicsýru, t.d. vegna alvarlegra sýkinga, skal einungis íhuga samhliðanotkun simvastatins og fusidicsýru út frá hverju tilviki fyrir sig og undir ströngu eftirliti læknis.

Forðast skal notkun stærri skammta en 20 mg af simvastatini á dag samhliða amiodaroni, amlodipini, verapamili eða diltiazemi. Hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun á að forðast samhliðanotkun simvastatins í skömmtum sem eru stærri en 40 mg/sólarhring og lomitapids (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Aukin hættu getur verið á vöðvakvilla hjá sjúklingum sem taka önnur lyf sem hafa miðlungsmikla hamlandi verkun á CYP3A4 samhliða simvastatini, sérstaklega þegar um stóra skammta af simvastatini er að ræða. Nauðsynlegt kann að vera að aðlaga skammta simvastatins við samhliðanotkun simvastatins og meðalöflugra CYP3A4 hemla (lyfja sem auka AUC u.þ.b. tvöfalt til fimmfalt). Fyrir ákveðna meðalöfluga CYP3A4 hemla, t.d. diltiazem, er hámarksskammtur simvastatini 20 mg ráðlagður (sjá kafla 4.2).

Simvastatin er hvarfefni útlæðisferjunnar (efflux transporter) BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Samhliðagjöf lyfja sem hamla BCRP (t.d. elbasvirs og grazoprevins) getur leitt til aukinnar plasmabéttni simvastatins og aukinnar hættu á vöðvakvilla, því skal íhuga skammtaáðlögun simvastatins, eftir því hver ávísaður skammtur er. Gjöf elbasvirs og grazoprevirs samhliða simvastatini hefur ekki verið rannsökuð, þó skal sólarhringsskammtur simvastatins ekki fara yfir 20 mg hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem innihalda elbasvir eða grazoprevir (sjá kafla 4.5).

Mjög sjaldgæf tilfelli vöðvakvilla/rákvöðvalýsu hafa verið tengd samhliðanotkun HMG-CoA redúktasa- hemla og fitulækkandi skammta ( $\geq 1$  g/dag) af niacini (nikótínsýru), þar sem bæði lyfin geta valdið vöðvakvilla þegar þau eru notuð ein sér.

Í klínískri rannsókn (miðgildi eftirfylgni 3,9 ár) með sjúklingum í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma og með LDL-kólesterólgildi undir góðri stjórn með simvastatini 40 mg/sólarhring með eða án ezetimibs 10 mg, var enginn stigvaxandi ávinningur með tilliti til hjarta- og æðasjúkdóma af því að bæta við fitulækkandi skömmtum ( $\geq 1$  g/sólarhring) af niacini (nikótínsýru). Þar af leiðandi eiga læknar sem íhuga samsetta meðferð með simvastatini og fitulækkandi skömmtum ( $\geq 1$  g/sólarhring) af niacini (nikótínsýru) eða lyfjum sem innihalda niacin að meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu og fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til verkja, eymsla eða máttleysis í vöðvum, einkum á fyrstu mánuðum meðferðar og ef skammtar annars hvors lyfsins eru auknir.

Að auki var tíðni vöðvakvilla í þessari rannsókn u.þ.b. 0,24% hjá kínverskum sjúklingum sem fengu simvastatin 40 mg eða ezetimib/simvastatin 10/40 mg samanborið við 1,24% kínverskra sjúklinga sem fengu simvastatin 40 mg eða ezetimib/simvastatin 10/40 mg samhliða nikótínsýru/laropirant 2.000 mg/40 mg með breyttan losunarhraða. Vegna þess að eini asíski hópurinn sem metinn var í þessari klínísku rannsókn voru Kínverjar og vegna þess að tíðni vöðvakvilla er hærri hjá Kínverjum en hjá sjúklingum sem ekki eru kínverskir, er samhliðagjöf simvastatins og fitulækkandi skammta ( $\geq 1$  g/sólarhring) af niacini (nikótínsýru) ekki ráðlögð hjá asískum sjúklingum.

Asipimox er byggingarlega skylt niacini. Þó svo að asipimox hafi ekki verið rannsakað, getur hættan á eiturverkunum tengdum vöðvum verið svipuð og hjá niacini.

### Daptomycin

Greint hefur verið frá tilvikum vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu þegar HMG-CoA redúktasahemlar (t.d. simvastatin) eru notaðir samhliða daptomycini. Gæta skal varúðar þegar HMG-CoA redúktasahemlum er ávísað samhliða daptomycini, þar sem bæði lyfin geta valdið vöðvakvillum og/eða rákvöðvalýsu þegar þau eru notuð ein og sér. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með Simvastatin Bluefish hjá sjúklingum sem nota daptomycin nema að ávinningur samhliðameðferðar vegi þyngra en áhættan. Vísað er í samantekt á eiginleikum daptomycins fyrir frekari upplýsingar um þessa hugsanlegu milliverkun við HMG-CoA redúktasahemla (t.d. simvastatin) og frekari fyrirmæli um eftirlit (sjá kafla 4.5).

### Áhrif á lifur

Í klínískum rannsóknum hefur viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi (allt að  $>3 \times$  eðlileg efri mörk) mælst hjá nokkrum fullorðnum sjúklingum sem fengu simvastatin. Þegar gert var hlé á gjöf simvastatins, eða henni hætt, féllu gildi transamínasa hægt og sígandi í fyrra horf hjá þessum sjúklingum.

Mælt er með því að lifrarpróf séu gerð áður en meðferð hefst, og eftir það ef klínískar ábendingar eru fyrir hendi. Hjá sjúklingum sem aðlaga þarf skammt hjá í 80 mg ætti einnig að gera aukamælingu fyrir aðlögun, 3 mánuðum eftir aðlögun og reglulega (t.d. tvisvar á ári) fyrsta ár meðferðarinnar. Sérstakt eftirlit skal hafa með þeim sjúklingum sem fá hækkunir á gildum transamínasa í sermi og ber að endurtaka mælingar án tafar og eftir það með styttra millibili. Ef hækkun transamínasagilda eykst, sérstaklega ef þær ná  $3 \times$  eðlilegum efri mörkum og eru viðvarandi, skal hætta meðferð með simvastatini. Athugið að ALAT getur komið frá vöðvum og því getur hækkun á ALAT samtímis hækkun á kreatínínasa bent til vöðvakvilla (sjá hér fyrir framan Vöðvakvilli/rákvöðvalýsa).

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá lifrabilun, bæði banvænni og sem ekki reyndist banvæn, hjá sjúklingum á statínunum, þ.m.t. simvastatini. Ef alvarlegar lifrarskemmdir, með klínískum einkennum og/eða bilirúbínhækkun eða gulu koma fram meðan á meðferð með Simvastatin Bluefish stendur skal stöðva meðferðina strax. Ef ekki finnst önnur ástæða má ekki hefja meðferð með Simvastatin Bluefish á ný.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum sem neyta umtalsverðs magns af áfengi.

Eins og á við um önnur lyf sem lækka blóðfitu, hafa miðlungi miklar hækkunir á transamínösum í sermi ( $<3 \times$  eðlileg efri mörk) verið skráðar eftir meðferð með simvastatini. Þessar breytingar komu fram fljótlega eftir að meðferð með simvastatini var hafin, voru oft tímabundnar, án nokkurra einkenna og ekki var þörf á að breyta meðferðinni.

### Sykursýki

Nokkrar vísbendingar eru um að statín sem lyfjaflokkur valdi blóðsykurshækkun og geti hjá sumum sjúklingum, sem eru í hættu á að fá sykursýki í framtíðinni, valdið það mikilli blóðsykurshækkun að þörf sé á viðeigandi sykursýkismeðferð. Minnkun hættu á æðasjúkdómum með statínunum vegur hins vegar þyngra en þessi áhætta og á því ekki að vera ástæða fyrir stöðvun statínmeðferðar. Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi glúkósi 5,6 til 6,9 mmól/l, líkamsþyngdarstuðull  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , þríglýseríðahækkun, háþrýstingur), bæði klínískt og lífefnafræðilega, samkvæmt gildandi leiðbeiningum.

### Millivefslungna-sjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um einstök tilfelli millivefslungna-sjúkdóms vegna ákveðinna statína, sérstaklega eftir langtímameðferð (sjá kafla 4.8). Einkenni sem koma fram geta verið mæði, þurr hósti, versnandi almenn heilsa (þreyta, þyngdartap og sótthiti). Ef grunur leikur á að millivefslungna-sjúkdómur hafi

komið fram hjá sjúklingi ætti að hætta meðferð með statínum.

### Börn

Öryggi og verkun simvastatins hjá sjúklingum 10-17 ára með arfblendna arfgenga hækkun á kólesteróli hafa verið metin í klínískum samanburðar-rannsóknnum hjá unglingsdrenjum á stigi II á Tanner kvarða og yfir, og stúlkum sem höfðu haft blæðingar í minnst eitt ár.

Aukaverkanir sjúklinga sem fengu meðferð með simvastatini voru almennt svipaðar og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. **Skammtar stærri en 40 mg hafa ekki verið rannsakaðir hjá þessum hópi.** Í þessari takmörkuðu samanburðarrannsókn komu ekki fram greinanleg áhrif á vöxt eða kynþroska hjá unglingsdrenjum eða -stúlkum eða nein áhrif á lengd tíðahrings stúlkanna. (Sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1). Unglingsstúlkur ættu á fá ráðgjöf varðandi viðeigandi getnaðarvarnir meðan á simvastatinmeðferð stendur (sjá kafla 4.3 og 4.6). Hjá sjúklingum < 18 ára hafa ekki verið gerðar rannsóknir á verkun og öryggi við meðferð sem varir > 48 vikur og langtímaáhrif á líkamlegan eða vitsmunalegan þroska og kynþroska eru ekki þekkt.

Simvastatin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 10 ára eða börnum fyrir kynþroska, eða stúlkum sem ekki eru farnar að hafa blæðingar.

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Simvastatin Bluefish ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa/galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Margir verkunarhættir geta átt þátt í mögulegum milliverkunum við HMG-CoA redúktasahemla. Lyf eða jurtalyf sem hamla tilteknum ensímum (t.d. CYP3A4) og/eða brotthvarfsleiðum flutningspróteina (t.d. OATP1B) geta aukið þéttni simvastatins og simvastatinsýru í plasma og kunna að leiða til aukinnar hættu á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

**Vísað er í samantekt á eiginleikum allra lyfja sem notuð eru samhliða fyrir frekari upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir þeirra við simvastatin og/eða möguleg áhrif á ensím eða flutningsprótein, sem og upplýsingar um þær aðlaganir sem gæti þurft að gera á skömmtum og skammtaáætlunum.**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### Milliverkanir vegna áhrifa á lyfhrif

*Milliverkanir við blóðfitulækkandi lyf sem geta valdið vöðvakvilla þegar þau eru notuð ein sér*

Hættan á vöðvakvilla, þ.á m. rákvöðvalýsu, eykst við samhliðanotkun fíbrata. Að auki á sér stað lyfjahvarfafræðileg milliverkun við gemfibrozil, sem veldur hækkun á simvastatingildum í plasma (sjá hér aftar *Milliverkanir vegna áhrifa á lyfjahvörf* og kafla 4.3 og 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á að hættan á vöðvakvilla sé meiri þegar simvastatin og fenofibrat eru gefin samhliða en samanlögð áhætta af notkun hvors um sig. Ekki eru til nægilegar lyfjagátar- og lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar fyrir önnur fíbröt. Sjaldgæf tilfelli vöðvakvilla/rákvöðvalýsu hafa verið tengd samtímis notkun simvastatins og fitulækkandi skammta ( $\geq 1$  g/dag) af niacini (sjá kafla 4.4).

### Milliverkanir vegna áhrifa á lyfjahvörf

Leiðbeiningar varðandi ávísun á lyf sem milliverka við simvastatin eru teknar saman í töflunni hér að



neðan (nánari upplýsingar eru einnig í kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

#### Milliverkanir sem tengjast aukinni hættu á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu

| Milliverkandi lyf                                                                                                                                                                                                                                                                    | Leiðbeiningar við ávísun                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Öflugir CYP3A4 hemlar, t.d.:<br>Itraconazol<br>Ketoconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol<br>Erythromycin<br>Clarithromycin<br>Telithromycin<br>HIV próteasa hemlar (t.d. nelfinavir)<br>Boceprevir<br>Telaprevir<br>Nefazodon<br>Cobicistat<br>Ciclosporin<br>Danazol<br>Gemfibrozil | Gefist ekki með simvastatini.                                                                                                                                           |
| Önnur fíbröt (fenofibrat undanskilið)                                                                                                                                                                                                                                                | Gefið ekki meira en 10 mg af simvastatini á dag.                                                                                                                        |
| Fusidicsýra                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ekki ráðlögð samhliða simvastatini                                                                                                                                      |
| Niacin (nikótínsýra) ( $\geq 1$ g/sólarhring)                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki ráðlagt samhliða simvastatini hjá asískum sjúklingum                                                                                                               |
| Amiodaron<br>Amlodipin<br>Verapamil<br>Diltiazem<br>Elbasvir<br>Grazoprevir                                                                                                                                                                                                          | Gefið ekki meira en 20 mg af simvastatini á dag.                                                                                                                        |
| Lomitapid                                                                                                                                                                                                                                                                            | Gefið ekki meira en 40 mg af simvastatini á dag hjá sjúklingum með arfhreina arfgenga hækkun á kólesteróli                                                              |
| Daptomycin                                                                                                                                                                                                                                                                           | Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með simvastatini hjá sjúklingum sem nota daptomycin nema að ávinningur samhliðameðferðar vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4) |
| Greipaldinsafi                                                                                                                                                                                                                                                                       | Forðist neyslu greipaldinsafa samhliða notkun simvastatins.                                                                                                             |

#### Áhrif annarra lyfja á simvastatin

##### Milliverkanir sem tengjast CYP3A4 hemlum

Simvastatin er hvarfefni cytochroms P450 3A4. Öflugir cytochrom P450 3A4 hemlar auka hættu á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu með því að auka þéttni HMG-CoA redúktasahemla í plasma við simvastatinmeðferð. Slíkir hemlar eru meðal annars itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-próteasahemlar (t.d. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon og lyf sem innihalda cobicistat. Samhliðanotkun itraconazols jók útsetningu fyrir simvastatinsýru (virks umbrotsefnis beta-hydroxysýru) meira en 10-falt. Telithromycin jók útsetningu fyrir simvastatinsýru 11-falt.

Ekki má nota simvastatin samhliða itrakonazoli, ketokonazoli, posakonazoli, voriconazoli, HIV-próteasahemlum (t.d. nelfinaviri), bocepreviri, telapreviri, erytromycini, claritromycini, telitromycini,

nefazodoni og lyfjum sem innihalda cobicistat, sem og gemfibrozili, ciclosporini og danazoli (sjá kafla 4.3). Ef meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum (lyfjum sem auka AUC u.þ.b. fimmfalt eða meira) er nauðsynleg skal stöðva meðferð með simvastatini meðan á þeirri meðferð stendur (og íhuga notkun á öðru statíni). Sýna skal varkárni þegar nota á simvastatin samhliða öðrum ákveðnum minna öflugum CYP3A4 hemlum: fluconazoli, verapamili og diltiazemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Fluconazol*

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilfelli af rákvöðvalýsu við samhliðanotkun simvastatins og fluconazols (sjá kafla 4.4).

#### *Ciclosporin*

Hættan á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu eykst við samhliðagjöf ciclosporins og simvastatins, því má ekki nota simvastatin og ciclosporin samhliða (sjá kafla 4.3 og 4.4). Þó svo að ferlið sé ekki þekkt að fullu, þá hefur ciclosporin reynst auka flatarmál undir plasmabéttni ferli (AUC) hjá HMG-CoA redúktasahemlum. Aukning AUC fyrir simvastatinsýru er hugsanlega að hluta til af völdum hömlunar á CYP3A4 og/eða OATP1B1.

#### *Danazol*

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst við samhliðanotkun danazols og simvastatins, því má ekki nota simvastatin og danazol samhliða (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil eykur AUC simvastatinsýru 1,9-falt, hugsanlega vegna hömlunar á glúkúrón-samtengingarferlið og/eða OATP1B1 (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki má nota simvastatin samhliða gemfibrozili.

#### *Fusidicsýra*

Hættan á vöðvakvilla, þar með talinni rákvöðvalýsu, getur aukist við samhliðanotkun fusidicsýru með altæka verkun og statína. Verkunarháttur milliverkunarinnar (vegna lyfhrifa, lyfjahvarfa eða bæði) er enn óþekktur. Tilkynnt hefur verið um rákvöðvalýsu (þar á meðal nokkur dauðsföll) hjá sjúklingum sem hafa fengið þessa samsetningu. Samhliðanotkun getur aukið plasmabéttni beggja lyfja.

Ef altæk notkun fusidicsýru er nauðsynleg, á að hætta notkun simvastatins meðan á meðferð með fusidicsýru stendur. Sjá einnig kafla 4.4.

#### *Amiodaron*

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst ef amiodaron er gefið samhliða simvastatini (sjá kafla 4.4). Í klínískri rannsókn hefur verið greint frá vöðvakvilla hjá 6% sjúklinga sem fá simvastatin 80 mg samhliða amiodaroni. Því ætti ekki að nota stærri skammta en 20 mg á dag samhliðameðferð með amiodaroni.

#### Kalsíumgangalokar

- *Verapamil*

Aukin hættan er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem fá 40 mg eða 80 mg af simvastatini samhliða verapamili (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á lyfjahvörfum jók samhliðanotkun verapamils útsetningu fyrir simvastatinsýru 2,3-falt, hugsanlega að hluta til vegna hömlunar á CYP3A4. Því ætti ekki að nota stærri skammta en 20 mg/dag hjá sjúklingum sem fá verapamil meðferð samhliða.

- *Diltiazem*

Aukin hætta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem fá simvastatin 80 mg samhliða diltiazemi (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á lyfjahvörfum jók samhliða- notkun diltiazems útsetningu fyrir simvastatinsýru 2,7-falt, hugsanlega vegna hömlunar á CYP3A4. Því ætti ekki að nota stærri skammta af simvastatini en 20 mg/dag hjá sjúklingum sem fá diltiazem meðferð samhliða.

- *Amlodipin*

Aukin hætta er á vöðvakvilla hjá sjúklingum sem fá amlodipin samhliða simvastatini. Í rannsókn á lyfjahvörfum leiddi samhliðanotkun með amlodipini til 1,6 faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatinsýru. Því ætti ekki að nota stærri skammta af simvastatini en 20 mg/dag hjá sjúklingum sem fá amlodipin meðferð samhliða.

*Lomitapid*

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu getur aukist ef lomitapid er gefið samhliða simvastatini (sjá kafla 4.3 og 4.4). Þess vegna má simvastatin skammturinn hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun sem fá samhliðameðferð með lomitapidi ekki vera stærri en 40 mg á sólarhring.

*Meðalöflugir CYP3A4 hemlar*

Sjúklingar sem taka önnur lyf með miðlungsmikla hamlandi verkun á CYP3A4 samhliða simvastatini, sérstaklega þegar um stóra skammta er að ræða, geta verið í aukinni hættu á að fá vöðvakvilla (sjá kafla 4.4).

*OATP1B1 flutningspróteinhemlar*

Simvastatinsýra er hvarfefni fyrir OATP1B1 flutningspróteinið. Samhliðanotkun lyfja sem hamla OATP1B1 flutningspróteininu getur leitt til aukinnar plasmabéttni simvastatinsýru og aukinnar hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.3 og 4.4).

*BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) hemlar*

Samhliðanotkun lyfja sem eru BCRP-hemlar, þar á meðal lyf sem innihalda elbasvir eða grazoprevir, getur leitt til aukinnar plasmabéttni simvastatins og aukinnar hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.2 og 4.4).

*Niacin (nikótínsýra)*

Sjaldgæf tilfelli vöðvakvilla/rákvöðvalýsu hafa verið tengd samhliðanotkun simvastatins og fitulækkandi skammta ( $\geq 1$  g/dag) af niacini (nikótínsýru). Í rannsókn á lyfjahvörfum kom fram væg aukning á AUC hjá simvastatini og simvastatinsýru, við töku staks 2 g forðaskammts af nikótínsýru og 20 mg af simvastatini, og í  $C_{max}$  á plasmastyrk simvastatinsýru.

*Greipaldinsafi*

Greipaldinsafi hamlar cytochrom P450 3A4. Drykkja greipaldinsafa í miklum mæli (meira en 1 líter á dag) samhliða notkun simvastatins, jók útsetningu fyrir simvastatinsýru 7-falt. Þegar drukknir voru 240 ml af greipaldinsafa að morgni og simvastatin tekið að kvöldi jók það einnig útsetningu 1,9-falt. Því skal forðast að drekka greipaldinsafa meðan á simvastatinmeðferð stendur.

*Colchicin*

Tilkynningar um vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hafa verið skráðar við samhliðanotkun colchicins og simvastatins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Náið eftirlit með klínísku ástandi sjúklinga sem taka þessa samsetningu er ráðlögð.

*Daptomycin*

Hættan á vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu getur aukist við samhliðagjöf á HMG-CoA redúktasahemlum (t.d. simvastatini) og daptomycin (sjá kafla 4.4).

*Rifampicin*

Vegna þess að rifampicin er öflugur virkir getur virkni simvastatins minnkað hjá sjúklingum sem eru á langtíma meðferð með rifampicini (t.d. vegna meðferðar við berklum). Í rannsókn á lyfjahvörfum

hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði flatarmál undir plasmaþéttni ferli (AUC) simvastatins um 93% við samhliðanotkun rifampicins.

#### *Áhrif simvastatins á lyfjahvörf annarra lyfja*

Simvastatin hamlar ekki cytochrom P450 3A4. Því er ekki gert ráð fyrir að simvastatin hafi áhrif á plasmaþéttni efna sem umbrotna fyrir tilstilli cytochrom P450 3A4.

#### *Blóðþynningarlyf til inntöku*

Í tveimur klínískum rannsóknum, annars vegar á heilbrigðum sjálfbóðaliðum og hins vegar á sjúklingum með hækkað kólesteról, jukust áhrif kúmarín-blóðþynningarlyfja lítillega við gjöf á 20-40 mg af simvastatini; prótrombín-tími (INR = International Normalized Ratio) lengdist úr grunnigildi 1,7 í upphafi í 1,8 hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og úr 2,6 í 3,4 hjá sjúklingum með hækkað kólesteról. Mjög fá tilfelli um lengingu á INR hafa verið tilkynnt.

Hjá sjúklingum sem eru á kúmarín blóðþynningarmeðferð skal mæla prótrombín-tíma áður en simvastatinmeðferð er hafin og síðan með nægilega stuttu millibili til þess að tryggja að ekki verði marktæk breyting á prótrombín-tíma. Þegar staðfest hefur verið að prótrombín-tími sé stöðugur, skal mæla prótrombín-tíma með því millibili sem venjulega er ráðlagt fyrir sjúklinga á kúmarín blóðþynningarmeðferð. Ef skammti simvastatins er breytt eða meðferðinni hætt skal endurtaka mælingar eins og að framan greinir. Blæðingar eða breytingar á prótrombín-tíma hafa ekki átt sér stað í tengslum við simvastatinmeðferð hjá sjúklingum sem ekki eru í blóðþynningarmeðferð.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Simvastatin Bluefish er ekki ætlað þunguðum konum (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar fyrir þungaðar konur. Engar klínískar samanburðar-rannsóknir á simvastatini hafa verið gerðar hjá þunguðum konum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa meðfæddir fósturgallar verið skráðir eftir notkun HMG-CoA redúktasahemla á meðgöngu. Í framsýnni greiningu á u.þ.b. 200 þungunum, eftir að simvastatin eða aðrir skyldir HMG-CoA redúktasahemlar höfðu verið notaðir á fyrsta þriðjungi meðgöngu, kom samt sem áður í ljós að tíðni meðfæddra fósturgalla var sambærileg við það sem almennt má vænta. Þessi fjöldi þungana var tölfraðilega nægilegur til að útiloka 2,5-falda eða meiri aukningu á meðfæddum fósturgöllum í samanburði við almenna tíðni.

Þrátt fyrir að ekkert bendi til þess að tíðni meðfæddra fósturgalla hjá nýburum mæðra sem nota Simvastatin Bluefish eða aðra sambærilega HMG-CoA redúktasahemla sé meiri en almennt gerist, getur meðferð með Simvastatin Bluefish hjá móður lækkað mevalónatgildi hjá fóstrinu, en mevalónat er undanfari kólesteról-myndunar.

Æðaherslismyndun (atherosclerosis) er langtímaferli og áhrif þess að hætta meðferð með fitulækkandi lyfjum á meðgöngu eru lítil á langtímaáhrættu af hækkuðu kólesteróli af óþekktum orsökum (primary hypercholesterolemia). Af þessum ástæðum á hvorki að gefa þunguðum konum Simvastatin Bluefish, né konum sem eru að reyna að verða þungaðar eða grunar að þær geti verið þungaðar. Stöðva skal meðferð með Simvastatin Bluefish hjá þunguðum konum eða þar til ljóst er að ekki er um þungun að ræða (sjá kafla 4.3 og 5.3).

### Brjóstagjöf

Óvíst er hvort simvastatin eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf skiljast út í brjóstamjólk og alvarlegar aukaverkanir eru hugsanlegar, eiga konur á simvastatinmeðferð ekki að hafa börn sín á brjósti (sjá kafla 4.3).

### Frjósemi

Engin gögn úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um áhrif simvastatins á frjósemi hjá mönnum. Simvastatin hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Simvastatin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó skal hafa í huga við akstur og stjórnun véla að frá markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um svima.

#### 4.8 Aukaverkanir

Tíðni eftirfarandi aukaverkana, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir að lyfið kom á markað, er flokkuð samkvæmt mati á tíðni aukaverkana í stórum, klínískum langtíma-rannsóknum með samanburð við lyfleysu, þ.m.t. HPS með 20.536 sjúklinga og 4S með 4.444 sjúklinga (sjá kafla 5.1). Í HPS rannsókninni voru aðeins skráðar alvarlegar aukaverkanir auk vöðvakvilla, aukning á transamínösum í sermi og kreatín kínasa. Í 4S voru skráðar allar aukaverkanir sem nefndar eru hér á eftir. Ef tíðni hjá simvastatini var minni eða svipuð og hjá lyfleysu í þessum rannsóknum og ef fram komu tilkynningar um svipaðar aukaverkanir, trúlega af sömu orsök, eftir að lyfið kom á markað voru þessar aukaverkanir flokkaðar sem „mjög sjaldgæfar“.

Í HPS rannsókninni (sjá kafla 5.1) sem í voru 20.536 sjúklingar var öryggi sambærilegt hjá sjúklingum sem fengu 40 mg/dag af simvastatini (n=10.269) eða lyfleysu (n=10.267), í þau 5 ár að meðaltali sem rannsóknin stóð. Hlutfall tilvika þar sem hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana var sambærilegt (4,8% hjá sjúklingum sem fengu 40 mg af simvastatini samanborið við 5,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Tíðni vöðvakvilla var <0,1% hjá sjúklingum sem fengu 40 mg af simvastatini.

Aukning á transamínösum (>3 x eðlileg efri mörk, staðfest með endurteknum mælingum) átti sér stað hjá 0,21% (n=21) sjúklinga sem fengu 40 mg af simvastatini samanborið við 0,09% (n=9) sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

##### Blóð og eitlar:

*Mjög sjaldgæfar:* blóðleysi.

##### Ónæmiskerfi:

*Koma örsjaldan fyrir:* bráðaofnæmi.

##### Geðræn vandamál:

*Koma örsjaldan fyrir:* svefnleysi.

*Tíðni ekki þekkt:* þunglyndi.

##### Taugakerfi:

*Mjög sjaldgæfar:* höfuðverkur, náladofi, svimi, úttaugakvilli.

*Koma örsjaldan fyrir:* minnisskerðing.

*Tíðni ekki þekkt:* vöðvaslensfár.

##### Augu:

*Mjög sjaldgæfar:* þokusýn, sjónskerðing.

*Tíðni ekki þekkt:* augneinkenni vöðvaslensfárs.

##### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

*Tíðni ekki þekkt:* millivefslungnasjúkdómur (sjá kafla 4.4).

##### Meltingarfæri:

*Mjög sjaldgæfar:* hægðatregða, kviðverkir, vindgangur, meltingartruflanir, niðurgangur, ógleði, uppköst, brisbólga.

#### Lifur og gall:

*Mjög sjaldgæfar:* lifrabólga/gula.

*Koma örsjaldan fyrir:* banvæn og ekki banvæn lifrabílnun.

#### Húð og undirhúð:

*Mjög sjaldgæfar:* útbrot, kláði, hárlos.

*Koma örsjaldan fyrir:* skæningslík lyfjaútpot.

#### Stoðkerfi og bandvefur:

*Mjög sjaldgæfar:* vöðvakvilli\* (þ.m.t. vöðvaþroti), rákvöðvalýsa, með eða án bráðrar nýrnabilunar (sjá kafla 4.4), vöðvaverkir, vöðvakrampar.

*Koma örsjaldan fyrir:* vöðvarof.

*Tíðni ekki þekkt:* sinakvilli, sem stundum leiddi til sinaslits, ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepim\*\*.

\*Í klínískri rannsókn var vöðvakvilli algengari hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með 80 mg/dag af simvastatini samanborið við 20 mg/dag (1,0% samanborið við 0,02%) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

\*\* Örsjaldan hefur verið greint frá tilvikum ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepim (immune-mediated necrotizing myopathy), sjálfsofnæmisvöðvakvilla, í eða eftir meðferð með nokkrum statínunum. Klínísk einkenni ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepim eru: þrálátur nærlægur vöðvaslappleiki og hækkuð sermisgildi kreatínínasa, sem ganga ekki greiðlega til baka þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt, vefsýni úr vöðva sýna vöðvakvilla með drepim án marktækrar bólgu, bata við meðhöndlun ónæmisbælandi lyfja (sjá kafla 4.4).

#### Æxlunarfæri og brjóst:

*Koma örsjaldan fyrir:* kvenleg karlbrjóstastækkun.

*Tíðni ekki þekkt:* rístruflanir.

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

*Mjög sjaldgæfar:* máttleysi.

Einnig hafa eftirfarandi einkenni örsjaldan verið tilkynnt og virðist sem um ofnæmisviðbrögð sé að ræða: ofnæmisþjúgur (angioedema), heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome), fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica), vöðvaþroti í húð (dermatomyositis), æðabólga, blóðflagnafæð, fjölgun eósínífla, hækkað sökk, liðbólga og liðverkir, ofsakláði, ljósnæmi, hiti, andlitsroði, andþrengsli og lasleiki.

#### Rannsóknaniðurstöður

*Mjög sjaldgæfar:* aukning á transamínösum í sermi (alanín-amínótransferasa, aspartat-amínótransferasa,  $\gamma$ -glútamýl-transpeptídasa) (sjá kafla 4.4 Áhrif á lifur), aukning á alkalískum fosfatasa; hækkuð gildi kreatínínasa í sermi (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá hækkuðum HbA1c og fastandi blóðsykursgildum við notkun statína, þ.m.t. Simvastatin Bluefish.

Eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan verið greint frá vitrænni skerðingu (t.d. minnistapi, gleymsku, minnisleysi, skertu minni, rugli) sem tengdist notkun statína, þ.m.t. simvastatini. Þessi tilvik voru almennt ekki alvarleg og gengu til baka þegar notkun statíns var hætt. Mismunandi var hvenær á meðferðartímanum einkenni komu fram (1 dagur til 1 ár) og hvenær þau gengu til baka (meðaltal 3 vikur).

Eftirfarandi viðbótaraukaverkanir hafa komið fram við meðhöndlun með sumum statínunum:

- Svefntruflanir, þ.m.t. martraðir
- Kynlífsvandamál
- Sykursýki: Tíðni er háð því hvort áhættuþættir (fastandi glúkósi  $\geq 5,6$  mmól/l, líkamsþyngdarstuðull  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, þríglyseríðahækkun, saga um háþrýsting) séu til staðar eða ekki.

## Börn

Í 48 vikna rannsókn hjá börnum og unglingum (drengjum á stigi II á Tanner kvarða og yfir, og stúlkum sem höfðu haft blæðingar í minnst eitt ár) 10-17 ára með arfblendna arfgenga hækkun á kólesteróli (n=175), var öryggismynstur og þolanleiki hópsins sem fékk meðferð með simvastatini almennt svipað og hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Langtímaáhrif á líkamlegan eða vitsmunalegan þroska og kynþroska eru ekki þekkt. Á þessu stigi liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar eftir meðferð í eitt ár (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Nokkur tilfelli ofskömmtnunar hafa verið skráð; stærsti skammturinn sem tekinn var inn var 3,6 g. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu. Engin sértæk meðferð er ráðlögð vegna ofskömmtnunar. Beita skal almennri meðferð gegn einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: HMG-CoA redúktasahemlar, ATC flokkur: C 10 A A 01

### Verkunarháttur

Eftir inntöku er simvastatin, sem er óvirkt laktón, umbrotið í lifur með vatnsrofi í samsvarandi virka beta-hýdroxýsýru, sem hefur öflug hemjandi áhrif á HMG-CoA redúktasa (3-hýdroxý-3- metýlglytaryl-kóensím A-redúktasa). Þetta ensím hvetur hraðatakmarkandi þrep sem á sér stað snemma í kólesteról-myndunarferlinu, umbreytingu HMG-CoA í mevalónat.

Sýnt hefur verið fram á að simvastatin lækkar bæði eðlileg og hækkuð LDL-kólesterólgildi. LDL er myndað úr VLDL (very-low-density lipoprotein) og er fyrst og fremst brotið niður fyrir tilstilli LDL-viðtakans, sem hefur mikla sækni í það. Verkunarháttur simvastatins við að lækka LDL-kólesteról getur verið bæði að draga úr þéttni VLDL-kólesteróls og að virkja LDL-viðtakann, sem dregur úr myndun og eykur niðurbrot LDL-kólesteróls. Apólípóprótein-B lækkar einnig verulega meðan á simvastatinmeðferð stendur. Auk þess eykur simvastatin HDL-kólesteról miðlungi mikið og minnkar þríglyseríð í plasma. Niðurstaða þessara breytinga er sú að hlutfall heildarkólesteróls/HDL-kólesteróls og LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls lækkar.

### Verkun og öryggi

*Mikil hætta á kransæðasjúkdómi (CHD) eða kransæðasjúkdómur til staðar*

Í HPS-rannsókninni (The Heart Protection Study), voru áhrif simvastatinmeðferðar metin hjá 20.536 sjúklingum (á aldrinum 40-80 ára), með eða án hækkaðrar blóðfitu og með kransæðasjúkdóm, annan sjúkdóm er veldur þrengingum í æðum eða sykursýki. Í þessari rannsókn voru 10.269 sjúklingar meðhöndlaðir með simvastatini 40 mg/dag og 10.267 sjúklingar fengu lyfleysu í að meðaltali 5 ár. Í upphafi rannsóknarinnar höfðu 6.793 sjúklingar (33%) LDL-gildi lægri en 116 mg/dl, 5.063 sjúklingar (25%) höfðu gildi milli 116 mg/dl og 135 mg/dl og 8.680 sjúklingar (42%) höfðu gildi sem voru hærri en 135 mg/dl.

Meðferð með simvastatini, 40 mg/dag, dró marktækt úr heildardánartíðni samanborið við lyfleysu

(1.328 [12,9%] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með simvastatini samanborið við 1.507 [14,7%] hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu;  $p=0,0003$ ) þar sem það fækkaði dauðsföllum af völdum kransæðasjúkdóms um 18% (587 [5,7%] samanborið við 707 [6,9%];  $p=0,0005$ , alger áhættuminnkun um 1,2%). Fækkun dauðsfalla sem ekki voru af völdum æðasjúkdóma var ekki tölfræðilega marktæk. Ennfremur dró simvastatin úr hættunni á meiriháttar kransæðasjúkdómum (samsettur endapunktur; hjartadrep sem ekki olli dauðsföllum og dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóms) um 27% ( $p<0,0001$ ). Simvastatin dró úr þörf fyrir aðgerðir til að opna kransæðar um 30% ( $p<0,0001$ ) (þ.á m. hjáveituaðgerðir og kransæðavíkkunarir) og aðgerðir til að opna útlægar æðar og aðrar æðar en kransæðar um 16% ( $p<0,006$ ). Simvastatin minnkaði hættuna á heillaslagi um 25% ( $p<0,0001$ ) sem hægt er að rekja til 30% fækkunar tilfella blóðþurrðarslaga (ischemic stroke) ( $p<0,0001$ ). Að auki dró simvastatin úr hættu á fylgikvillum í stórum æðum hjá undirhópi sykursjúkra um 21% ( $p=0,0293$ ) þ.á m. aðgerðum til að opna útlægar æðar (skurðaðgerðum og æðavíkkunum), aflimunum neðri útlima og fótasárum. Hlutfallsleg fækkun tilfella var svipuð í öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. þeim sem ekki höfðu kransæðasjúkdóm en höfðu sjúkdóm í heila- eða útæðum, körlum og konum, sjúklingum undir eða yfir 70 ára við upphaf þátttöku, sjúklingum með háþrýsting eða ekki og jafnvel hjá þeim sem höfðu LDL-kólesteról undir 3,0 mmól/l við upphaf þátttöku.

Í 4S-rannsókninni (Scandinavian Simvastatin Survival Study) voru áhrif simvastatinmeðferðar á heildardánartíðni metin hjá 4.444 sjúklingum með kransæðasjúkdóm og grunngildi kólesteróls 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmól/l). Í þessari fjölsetra, slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsókn með lyfleysu fengu sjúklingar sem voru með hjartaöng, eða höfðu áður fengið hjartadrep, sérstakt mataræði, staðlaða umönnun og ýmist 20-40 mg af simvastatini daglega (fjöldi = 2.221) eða lyfleysu (fjöldi = 2.223) í 5,4 ár að meðaltali. Simvastatin dró úr dánarlíkum um 30% (alger áhættuminnkun um 3,3%). Hættan á dauðsföllum vegna kransæðasjúkdóms minnkaði um 42% (alger áhættuminnkun um 3,5%). Simvastatin dró einnig úr hættunni á meiriháttar hjartaáföllum (dauðsföllum vegna kransæðasjúkdóms og einkennalausis hjartadrepi (silent MI) sem ekki olli dauðsföllum, staðfestu á sjúkrahúsi) um 34%. Ennfremur dró simvastatin marktækt úr hættunni á æðasjúkdómum í heila, bæði þeim sem ollu dauðsföllum og þeim sem ekki ollu dauðsföllum (heilaslögum og skammvinnnum blóðþurrðarköstum (transient ischemic attacks (TIA)) um 28%. Tölfræðilega marktækur munur var ekki milli hópanna m.t.t. dánartíðni af öðrum orsökum en hjarta- og æðasjúkdómum.

Í SEARCH-rannsókninni (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) var lagt mat á áhrif meðferðar með 80 mg eða 20 mg af simvastatini (miðgildi lengdar eftirfylgnitíma 6,7 ár) á meiri háttar æðakvilla (major vascular events (MVE); skilgreindir sem kransæðasjúkdómur sem leiddi til dauða, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða, hjáveituaðgerðir á kransæðum, heillaslag (hvort sem það leiddi til dauða eða ekki) og hjáveituaðgerðir á útæðum (peripheral revascularization procedure)) hjá 12.064 sjúklingum með sögu um hjartadrep. Enginn marktækur munur var á tíðni MVE milli meðferðarhópanna; simvastatin 20 mg ( $n = 1553$ ; 25,7%) borið saman við simvastatin 80 mg ( $n = 1477$ ; 24,5%); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 til 1,01. Heildarmunur á styrk LDL-C milli meðferðarhópanna tveggja meðan á rannsókninni stóð var  $0,35 \pm 0,01$  mmól/l. Aukaverkanamynstur meðferðarhópanna var svipað, nema tíðni vöðvakvilla var u.þ.b. 1,0% hjá sjúklingum sem fengu simvastatin 80 mg, borið saman við 0,02% hjá sjúklingum sem fengu 20 mg. U.þ.b. helmingur þessara vöðvakvillatilvika kom fyrir á fyrsta meðferðarárinu. Tíðni vöðvakvilla á hverju síðara meðferðarári var u.þ.b. 0,1%.

#### *Kólesterólhækkun af óþekktum orsökum (primary hypercholesterolemia) og samsett óhófleg blóðfituhækkun (combined hyperlipidemia)*

Í rannsóknum sem báru saman virkni og öryggi simvastatins 10, 20, 40 og 80 mg daglega hjá sjúklingum með hækkað kólesteról, var samsvarandi meðallækkun LDL-kólesteróls 30, 38, 41 og 47%.

Í rannsóknum á sjúklingum með samsetta óhóflega hækkun blóðfitu sem notuðu 40 mg og 80 mg af simvastatini, var samsvarandi meðallækkun í þríglyseríðum 28 og 33% (lyfleysa: 2%), og samsvarandi meðalhækkun á HDL-kólesteróli var 13 og 16% (lyfleysa: 3%).

#### *Börn*

Í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, var 175 sjúklingum (99 drengjum á stigi II á Tanner kvarða og yfir og 76 stúlkum sem höfðu haft blæðingar í minnst eitt ár) 10-17 ára (meðalaldur 14,1 ár) með arfblendna arfgenga hækkun á kólesteróli (heFH) slembiraðað á simvastatin eða lyfleysu



í 24 vikur (grunnrannsókn). Þátttakendur í rannsókninni þurftu að hafa LDL-C gildi í upphafi á milli 160 og 400 mg/dl og a.m.k. annað foreldrið með LDL-C gildi > 189 mg/dl. Skammtar af simvastatini (einu sinni á dag að kvöldi) voru 10 mg fyrstu 8 vikurnar, 20 mg næstu 8 vikurnar og 40 mg eftir það. Í 24 vikna framhaldsrannsókn voru 144 sjúklingar valdir til að halda áfram meðferð og fá simvastatin 40 mg eða lyfleysu.

Simvastatin lækkaði marktækt gildi LDL-C, TG og ApoB í plasma. Niðurstöður úr framhaldsrannsókninni eftir 48 vikur voru svipaðar og þær sem komu fram í grunnrannsókninni. Eftir 24 vikna meðferð var meðaltalsgildi LDL-C 124,9 mg/ml (á bilinu: 64,0-289,0 mg/dl) í hópnum sem fékk simvastatin 40 mg samanborið við 207,8 mg/dl (á bilinu: 128,0-334,0 mg/dl) hjá lyfleysu hópnum.

Eftir meðferð með simvastatini í 24 vikur (með skömmtum sem jukust úr 10, 20 og upp í 40 mg á dag með 8 vikna millibili) lækkaði simvastatin meðaltal LDL-C um 36,8% (lyfleysa: 1,1% hækkun frá grunnigildi), ApoB um 32,4% (lyfleysa 0,5%) og miðgildi TG um 7,9% (lyfleysa 3,2%) og jók meðaltalsgildi HDL-C um 8,3% (lyfleysa 3,6%). Langtímaávinningur af simvastatini á tilvik tengd hjarta og æðakerfi hjá börnum með heFH er ekki þekktur.

Öryggi og verkun skammta stærri en 40 mg á dag hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með arfblendna arfgenga hækkun á kólesteróli. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaverkun simvastatin-meðferðar í barnæsku við að minnka sjúkdómstíðni og dánartíðni á fullorðinsárum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Simvastatin er óvirkt laktón sem umbrotnar auðveldlega með vatnsrofi *in vivo* yfir í samsvarandi beta-hýdroxýsýru, sem er öflugur HMG-CoA redúktasahemill. Vatnsrofið fer aðallega fram í lifur; hraði vatnsrofs í plasma hjá mönnum er mjög lítill.

Lyfjahvörf hafa verið metin hjá fullorðnum. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum og unglingum liggja ekki fyrir.

### Frásög

Simvastatin frásogast vel hjá mönnum og umbrotnar verulega í fyrstu umferð um lifur. Umbrot í lifur eru háð blóðflæði um lifrina. Verkun virka formsins á sér einkum stað í lifrinni. Aðgengi beta-hýdroxýsýrunnar að blóðrásinni eftir inntöku simvastatins reyndist vera minna en 5% af skammtinum. Hámarksþéttni virkra hemla í plasma næst u.þ.b. 1-2 klst. eftir gjöf simvastatins. Samtímis neysla fæðu hefur engin áhrif á frásogið.

Lyfjahvörf stakra og endurtekinna skammta af simvastatini sýna að eftir endurtekna skammta verður engin uppsöfnun á lyfinu.

### Dreifing

Próteinbinding simvastatins og virkra umbrotsefna þess er > 95%.

### Brotthvarf

Simvastatin er hvarfefni CYP3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5). Helstu umbrotsefni simvastatins í plasma hjá mönnum eru beta-hýdroxýsýra og fjögur virk umbrotsefni að auki. Eftir inntöku geislavirks simvastatins reyndust 13% af geislavirkninni skiljast út með þvagi og 60% með hægðum innan 96 klst. Magnið sem fannst í hægðum svarar til frásogaðs lyfs sem skilið er út með galli, svo og lyfs sem ekki hefur frásogast. Eftir gjöf beta-hýdroxýsýru umbrotsefnisins, í bláæð, var helmingunartími þess að meðaltali 1,9 klst. Að meðaltali voru aðeins 0,3% skammtsins, sem gefinn var í æð, skilin út með þvagi sem hemlar.

Simvastatinsýra er tekin með virkum hætti upp í lifrarfrumur af flutningspróteininu OATP1B1.

Simvastatin er hvarfefni útflæðisferjunnar (efflux transporter) BCRP.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *SLCO1B1 fjölbreytileiki*

Þeir sem bera c.521T>C samsætu SLCO1B1 gensins eru með skerta OATP1B1 virkni. Meðalútsetning (AUC) fyrir aðal virka umbrotsefnið, simvastatínsýru, er 120% hjá arfblendnum berum (CT) C samsætunnar og 221% hjá arfhreinum (CC) berum samanborið við sjúklinga sem hafa algengustu arfgerðina (TT). Tíðni C samsætunnar er 18% meðal Evrópubúa. Hjá sjúklingum með SLCO1B1 fjölbreytileika er hættu á aukinni útsetningu fyrir simvastatínsýru, sem getur aukið hættu á rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Samkvæmt hefðbundnum rannsóknum á lyfhrifum á dýrum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftir og krabbameinsvaldandi áhrifum, er ekki um að ræða neina aðra hættu fyrir sjúklinginn en búast má við vegna lyfjafræðilegra áhrifa. Við hæstu þolanlegu skammta, bæði hjá rottum og kaninum, olli simvastatin engum fósturskemmdum og hafði ekki áhrif á frjósemi, æxlun eða þroska unganna.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Bútýlerað hýdroxýanisól (E320)

Askorbínsýra (E300)

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)

Örkristallaður sellulósi (E460)

Förhleypt maíssterkja

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat (E470b)

*Filmuhúð:*

Hýprómellósi

Hydroxypropylsellulósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Gult járnoxíð (E172) – (10 og 20 mg styrkleikar)

Rautt járnoxíð (E172) – (10, 20, 40 og 80 mg styrkleikar)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

10 mg og 80 mg: 5 ár

20 mg og 40 mg: 4 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnur úr PVC/PE/PVDC/áli.

Pakkningastærðir: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Svíþjóð

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/12/059/01-04

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. júní 2012.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

30. maí 2023.