



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

80 mg simvastatin – en eller flere doser?

Spørsmål til RELIS

Felleskatalogteksten er noe vanskelig å forstå når det gjelder dosering av 80 mg simvastatin. Doseringsområdet oppgis å være fra 5 til maksimalt 80 mg/dag som enkeltdose på kvelden. Under de ulike indikasjonene står det imidlertid ikke noe om dosering opp til 80 mg/dag som enkeltdose. Det står derimot at 80 mg/dag kan gis som to doser på 20 mg og én kveldsdose på 40 mg hos de som har homozygot familiær hyperkolesterolemi. Ved hvilke indikasjoner kan man bruke 80 mg som enkeltdose til kvelden? Og hva er rasjonalet for å dele døgndosen i tre ved homozygot familiær hyperkolesterolemi?

Svar

I Felleskatalogen angis det at maksimal dosering for simvastatin er 80 mg/dag som engangsdose på kvelden. Det er kun under indikasjon homozygot familiær hyperkolesterolemi at doseringer i størrelsesorden 80 mg/dag nevnes. Da anbefales det altså at dosen deles opp i to doser på 20 mg og en kveldsdose på 40 mg. Maksimal dosering (uavhengig av indikasjon) anbefales kun ved alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner (1). Doseringsanbefalingene i den godkjente preparatomtalen for Zocor er de samme som i Felleskatalogen når det gjelder bruk av 80 mg (2). Vi forstår det likevel slik at 80 mg kan brukes på alle indikasjoner så lenge dosen titreres gradvis opp og pasienten har alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner.

I Legemiddelverkets terapianbefaling for behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom gis ingen spesifikke doseringsanbefalinger for statiner. Det angis likevel at den kolesterol-senkende effekten er doseavhengig (3).

I en artikkel fra 1997 beskrives en studie av simvastatin hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Studien var en randomisert dobbeltblind studie. Etter en fire uker lang placebo- og diettperiode ble de 12 pasientene randomisert til enten å få 80 mg/dag fordelt på tre doser eller 40 mg/dag som én dose i ni uker. Etter de ni ukene ble dosen i den første gruppen økt til 160 mg/dag fordelt på tre doser, mens dosen i den andre gruppen fortsatt var 40 mg/dag, men fordelt på tre doser. Rasjonalet for å dele døgndosen i tre var angivelig å oppnå kontinuerlig hemming av kolesterol syntesen. Det var ingen forskjeller i reduksjon av LDL hos de som fikk 40 mg når de fikk det én gang daglig versus tre ganger daglig, og forfatterne konkluderer med at reduksjonen av LDL ikke er avhengig av administreringsfrekvensen av simvastatin. Effekten av dosen 80 mg/dag fordelt på tre doser ble altså ikke sammenlignet med effekten av 80 mg/dag gitt som én enkeltdose (4).

På forespørsel oppgir produsenten at doseringsregimet på 20+20+40 mg/dag ved familiær hyperkolesterolemi ble tatt inn i den godkjente preparatomtalen for Zocor i 2005 som et ledd i europeisk harmonisering av preparatomtalen for simvastatin (5). En mulig teoretisk fordel med å fordele dosen av simvastatin på tre ganger daglig er at man reduserer C_{max}, og får en jevnere plasmakonsentrasjon av legemidlet. Dette kunne redusere risikoen for doserelaterte bivirkninger som muskelsmerter. Slik forskrivning øker imidlertid risikoen for non-compliance hos pasienten.

Ved Lipidklinikken på Rikshospitalet opplyser de at de aldri har praktisert en oppdeling av dosen i tre ved bruk av 80 mg simvastatin/dag. Ved forskrivning av simvastatin 80 mg har man anbefalt at hele dosen tas til kvelden, da kolesterol syntesen primært foregår om natta, og simvastatin har kort halveringstid (6). Vi har funnet flere andre studier av simvastatin ved familiær hyperkolesterolemi der man har dosert 80 mg en gang daglig (7, 8), og dette er trolig også vanlig klinisk praksis.

Statens legemiddelverk oppgir at studien til Raal og medarbeidere er den som lå til grunn for godkjenningen av simvastatin inntil 80 mg ved familiær hyperkolesterolemi og at det angitte doseringsregimet derfor er en følge av dette. Den eneste gruppen i Raals studie som fikk 80 mg/dag, fikk dette fordelt på tre doser, og man har derfor ansett dette for å være den eneste dosen man hadde dokumentasjon på effekten av ved den aktuelle diagnosen. Legemiddelverket oppgir likevel at det ikke er noe i veien for å gi hele dosen som kveldsdose i de tilfeller hvor det er hensiktsmessig for pasienten (9).

Konklusjon

Simvastatin 80 mg kan gis ved alle godkjente indikasjoner for simvastatin når pasienten har alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner.

Anbefalingen om å dele dosen i tre daglige doser ved bruk av simvastatin 80 mg/dag skyldes en europeisk harmonisering av preparatomtalen fra 2005. Rasjonalet for oppdelingen skyldes studien som lå til grunn for godkjenningen, men dokumentasjonen for slik praksis er etter det vi kan bedømme dårlig. I praksis doseres simvastatin 80 mg trolig i de fleste tilfeller som en engangsdose til kvelden, uansett indikasjon. Man bør være oppmerksom på eventuelle doserelaterte bivirkninger ved høy dosering av alle statiner.

Referanser

1. Felleskatalog. <http://www.felleskatalogen.no/> (Sist endret: 5. juli 2007).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Zocor. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 14. november 2006).
3. Statens Legemiddelverk. Terapianbefaling: Behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom, 2003. <http://www.legemiddelverket.no>.
4. Raal FJ, Pilcher GJ et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1997; 135: 249-56.
5. Medical Advisor. Merck. Pers. medd. 15. januar 2008.
6. Lege. Lipidklinikken, Rikshospitalet. Pers. medd. 15. januar 2008.
7. de Sauvage Nolting PRW, Buirma RJA et al. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (The examination of probands and relatives in statin studies with familial hypercholesterolemia [EXPRESS FH]). *Am J Cardiol* 2002; 90: 181-4.
8. Twickler TB, Dallinga-Thie GM et al. High dose simvastatin normalizes postprandial remnant-like particle response in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2422-7.
9. Seniorrådgiver. Statens legemiddelverk. Pers. medd. 17. januar 2008.

*Linda Adamstuen, master i farmasi og
Pål Didrik Hoff Roland, cand. pharm
– RELIS Midt-Norge.*

UTPOSTEN
- en viktig arena for
utvikling av primærmedisinen