

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Simvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten

Simvastatin AbZ 20 mg Filmtabletten

Simvastatin AbZ 40 mg Filmtabletten

Simvastatin AbZ 80 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

10 mg: Jede Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin.

20 mg: Jede Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin.

40 mg: Jede Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin.

80 mg: Jede Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

10 mg: Jede Tablette enthält 71,64 mg Lactose-Monohydrat.

20 mg: Jede Tablette enthält 142,86 mg Lactose-Monohydrat.

40 mg: Jede Tablette enthält 285,76 mg Lactose-Monohydrat.

80 mg: Jede Tablette enthält 571,12 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

10 mg: Hellrosafarbene ovale Filmtablette (etwa 9 mm x 5 mm) mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

20 mg: Hellbraune ovale Filmtablette (etwa 11 mm x 6 mm) mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

40 mg: Pinkfarbene ovale Filmtablette (etwa 14 mm x 7 mm) mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

80 mg: Ziegelrote ovale Filmtablette (etwa 17 mm x 9 mm) mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder kombinierten Hyperlipidämie, begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, mit normalen oder erhöhten Cholesterinwerten, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosierungsbereich ist 5 mg–80 mg pro Tag, zum Einnehmen als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen empfohlen, bei denen die Therapieziele mit niedrigeren Dosen nicht erreicht wurden und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete cholesterinsenkende Diät erhalten, die er auch während der Therapie mit Simvastatin fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg–20 mg einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll, (mehr als 45 %), können mit einer Dosis von 20 mg–40 mg einmal täglich als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten Studie beträgt die empfohlene Dosis von Simvastatin 40 mg einmal täglich als Einzeldosis am Abend eingenommen oder 80 mg pro Tag, verteilt auf 3 Dosen von 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. Simvastatin sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von Simvastatin für Patienten mit hohem Risiko einer koronaren Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 mg–40 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die Therapie mit Simvastatin kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Begleittherapie

Simvastatin ist allein oder zusammen mit Anionen-Austauschern wirksam. Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil oder andere Fibrate (außer Fenofibrat) gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Diltiazem oder Amlodipin gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, sollte eine Dosis von 40 mg Simvastatin

pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, nur mit Vorsicht verordnet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre)

Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Beginn der Therapie mit Simvastatin eine cholesterinsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte.

Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10–40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. Die jeweilige Dosis ist individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem jeweiligen empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe 4.4 und 5.1).

Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich als Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das 10-fache des oberen Normwertes) äußert.

Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobininurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang.

Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank zu klinischen Studien, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin behandelt wurden – 24.747 (etwa 60 %) von ihnen über mindestens 4 Jahre – betrug die Myopathie-Inzidenz etwa 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 % bei 20, 40 bzw. 80 mg/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, in der Patienten mit Myocardinfarkt in der Anamnese mit 80 mg Simvastatin pro Tag behandelt wurden (durchschnittlich über 6,7 Jahre) betrug die Inzidenz der Myopathie ungefähr 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten, die 20 mg pro Tag erhielten. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Myopathiehäufigkeit lag in den nachfolgenden Jahren jeweils bei ungefähr 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das 5-fache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5–7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden, oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Ausgangswert als Referenz festzusetzen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung und klinisches Monitoring empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das 5-fache des oberen Normwer-

tes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

Reduzierte Funktion von Transportproteinen

Die verminderte Funktion des hepatischen OATP Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatin sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLC01B1 c.521T>C Genotyps sind. Patienten, die das Allel c.521T>C des SLC01B1 Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Simvastatinexposition sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5 % liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

Im Behandlungsverlauf

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das 5-fache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das 5-fache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80-mg-Dosis eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein könnte. Eine derartige Überwachung kann jedoch eine Myopathie nicht mit Gewissheit verhindern.

Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen

sowie bei Eintritt eines akuten ersten Krankheitsbildes bzw. der Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir, Nefazodon) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol (siehe Abschnitt 4.2).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Fibraten oder bei gleichzeitiger Therapie von Amiodaron oder Verapamil mit höheren Dosen von Simvastatin (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist in Bezug auf CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko dieser Arzneimittel-Kombination nicht überwiegt. Vor Gabe von anderen Fibraten (außer Fenofibrat), Ciclosporin oder Danazol mit 10 mg Simvastatin pro Tag sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht geboten, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in

lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits Myopathie auslösen.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) in Erwägung ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung.

In einer laufenden klinischen Endpunktstudie zeigte eine Zwischenanalyse einer unabhängigen Sicherheitskommission, dass die Myopathiehäufigkeit bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg zusammen mit Nicotinsäure/Laropirant 2.000 mg/40 mg höher als erwartet war. Daher ist Vorsicht geboten, wenn chinesische Patienten mit Simvastatin (insbesondere mit Dosen ab 40 mg) zusammen mit Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten behandelt werden. Da das Myopathierisiko unter Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Simvastatin 80 mg zusammen mit Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten nicht für chinesische Patienten empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei gemeinsamer Anwendung von Simvastatin zusammen mit Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten für andere asiatische Patienten besteht.

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen. Deshalb sollte während der Fusidinsäuretherapie eine zeitweise Unterbrechung der Anwendung mit Simvastatin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den 3-fachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasen-Werte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum 3-fachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden.

Simvastatin sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen beobachtet (auf weniger als den 3-fachen oberen Normwert). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von irgendwelchen Symptomen begleitet; ein Abbruch der Therapie war nicht erforderlich.

Interstitielle Lungenerkrankung

Insbesondere unter Langzeitbehandlung wurde über das Auftreten von außergewöhnlichen Fällen einer interstitiellen Lungenerkrankung im Zusammenhang mit einigen Statinen, darunter Simvastatin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorliegende Befunde können Atemnot, trockenen Husten und allgemeinen gesundheitlichen Abbau (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Besteht der Verdacht, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, muss die Behandlung mit Simvastatin unterbrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre)

Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen, Tanner-Stadium II und darüber, sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. **Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.** In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Veränderungen an der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (siehe 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe 4.3 und 4.6). Wirksamkeit und Sicher-

heit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung.

Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3, und 4.4).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse durch Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin-Säure (aktivem Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatin-Säure.

**Arzneimittelwechselwirkungen, die mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie/
Rhabdomyolyse verbunden sind**

Interagierende Substanzen	Verordnungsempfehlungen
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) Nefazodon	Mit Simvastatin kontraindiziert
Gemfibrozil	Vermeiden, falls aber notwendig, eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Ciclosporin Danazol Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Amiodaron Verapamil	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Diltiazem Amlodipin	Eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Fusidinsäure	Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure angewendet werden.
Grapefruitsaft	Grapefruitsaft während der Einnahme von Simvastatin vermeiden

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist daher kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden selten Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Daher sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht von Patienten überschritten werden, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatin-Säure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen.

Danazol

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit höheren Simvastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatin-Säure um das 1,9-fache, möglicherweise

aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Amiodaron

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin in höheren Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt.

**Kalziumkanalblocker
Verapamil**

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatin-Säure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Diltiazem

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Unter einer Dosierung von 40 mg Simvastatin wurde das Myopathierisiko nicht durch die gleichzeitige Einnahme mit Diltiazem erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung

der Exposition mit der Simvastatin-Säure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Amlodipin

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig 80 mg Simvastatin erhielten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer Myopathie war bei Patienten unter 40 mg Simvastatin durch die gleichzeitige Einnahme von Amlodipin nicht erhöht. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatin-Säure. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse.

Niacin (Nicotinsäure)

Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Nicotinsäure als Retardpräparat mit 20 mg Simvastatin zu einer mäßigen Erhöhung der AUC von Simvastatin und der Simvastatin-Säure sowie der C_{max} der Simvastatin-Säure-Plasmakonzentration.

Fusidinsäure

Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure angewendet werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Statintherapie während der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen. Der Patient sollte darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerkt werden. Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatin-Säure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

Colchicin

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung betroffener Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten

Rifampicin

Da Rifampicin ein Induktor des P450 3A4 ist, sollten bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei Behandlung einer Tuberkulose), die gleichzeitig Simvastatin anwenden, die Cholesterinspiegel überwacht werden. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93 % erniedrigt.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20–40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in seltenen Fällen vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit etwa 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin

oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen, eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen, oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei Säuglingen darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Simvastatin hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten placebo-kontrollierten klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten eingeteilt (siehe 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Nebenwirkungen berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Nebenwirkungen

mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe 5.1) erhielten 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Placebo-Gruppe 5,1 %). Myopathie trat bei weniger als 0,1 % der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (auf mehr als den 3-fachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Tests) betrug 0,21 % (n = 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09 % (n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig (> 1/10), **häufig** (≥ 1/100, < 1/10), **gelegentlich** (≥ 1/1.000, < 1/100), **seltener** (≥ 1/10.000, < 1/1.000), **sehr selten** (< 1/10.000), **nicht bekannt** (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Nicht bekannt: interstitielle Pneumopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Ikterus

Sehr selten: Lebersversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopecie

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen:

Selten: Myopathie* (einschl. Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur

*Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf (1,0 %), im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (0,02 %).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ -GT) (siehe 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), Erhöhungen der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4)

Auswirkungen der Arzneimittelklasse:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträumen
- Gedächtnisverlust
- sexuelle Dysfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen dem Profil der Placebo-Gruppe ähnlich. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind nicht bekannt. Nach einjähriger Behandlungsdauer liegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor. Im Fall einer Über-

dosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10A A01

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden aktiven Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins, den Umbau von HMG-CoA zu Mevalonat, katalysiert.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyceride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Effekte einer Therapie mit Simvastatin an 20.536 Patienten (40 bis 80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt.

In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33 %) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25 %) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42 %) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Placebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1.328 (12,9 %) mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 (14,7 %) Patienten unter Placebo; p = 0,0003), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18 % beruht (587 (5,7 %) vs. 707 (6,9 %); p = 0,0005; absolute Risikoreduktion 1,2 %). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war nicht statistisch signifikant.

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter

Endpunkt aus nicht letalem Myocardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27 % (p = 0,0001). Simvastatin reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30 % (p < 0,0001) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16 % (p = 0,006). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25 % (p = < 0,0001), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30 % (p = < 0,0001) beruht. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21 % (p = 0,0293). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, Patienten älter oder jünger als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) sowie Gesamtcholesterin-Ausgangswerten von 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myocardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20–40 mg/Tag (n = 2.221) oder Placebo (n = 2.223) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3 %). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42 % (absolute Risikoreduktion 3,5 %) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer, nicht tödlicher MI) zu erleiden, um 34 %. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko tödlicher oder nicht tödlicher zerebraler Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) verglich die Wirkung der Behandlung von 80 mg Simvastatin mit der von 20 mg Simvastatin (medianer Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf wichtige vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myocardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem

Myocardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: 20 mg Simvastatin (n = 1.553; 25,7 %) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % KI: 0,88–1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Das Sicherheitsprofil war ebenfalls bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin ca. 1,0 % und im Vergleich dazu bei Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02 % betrug. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag bei jeweils ca. 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie führte eine Behandlung mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30 %, 38 %, 41 % und 47 %; in Studien zur kombinierten Hyperlipidämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28 % bzw. 33 % (Placebo 2 %) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13 % bzw. 16 % (Placebo 3 %).

Klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre)

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinwert > 189 mg/l. Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0–289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Placebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0–334,0 mg/dl).

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand anstei-

genden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und der mittleren Triglyzeridwerte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird *in vivo* schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde an Erwachsenen durchgeführt. Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatin-Dosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximalen InhibitorKonzentrationen im Plasma traten etwa 1–2 Stunden nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Einnahme des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Simvastatin an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Faeces wieder gefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halb-

wertszeit etwa 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3 % der i.v.-Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden. Simvastatin wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.

Besondere Zielgruppen

Träger des c.521T>C Allels des SLC01B1 Gens haben eine niedrigere OAT1B1 Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120 % bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allel und 221 % bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf die von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT).

Das C Allel hat eine Häufigkeit von 18 % in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLC01B1 Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Simvastatinexposition, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine anderen Gefahren für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten, von Ratte und Kaninchen vertragenen, Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Ascorbinsäure
Citronensäure-Monohydrat

Filmüberzug:

Alle Stärken:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol (PEG 3350)
Triacetin
Eisen (III)-oxid (E 172)
80 mg:
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen (II, III)-oxid (E 172)
10 mg und 20 mg:
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Simvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten
50, 100 Filmtabletten

Simvastatin AbZ 20 mg Filmtabletten
Simvastatin AbZ 40 mg Filmtabletten
30, 50, 100 Filmtabletten

Simvastatin AbZ 80 mg Filmtabletten
50, 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. Zulassungsnummern

Simvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten:
81666.00.00

Simvastatin AbZ 20 mg Filmtabletten:
81667.00.00

Simvastatin AbZ 40 mg Filmtabletten:
81668.00.00

Simvastatin AbZ 80 mg Filmtabletten:
81669.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. Oktober 2012

10. Stand der Information

April 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt