

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Simvastatin-Hormosan 10 mg Filmtabletten  
 Simvastatin-Hormosan 20 mg Filmtabletten  
 Simvastatin-Hormosan 40 mg Filmtabletten  
 Simvastatin-Hormosan 80 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*****Simvastatin-Hormosan 10 mg Filmtabletten***

Eine Tablette enthält 10 mg Simvastatin.  
 Lactose-Monohydrat: 70,48 mg pro Tablette

***Simvastatin-Hormosan 20 mg Filmtabletten***

Eine Tablette enthält 20 mg Simvastatin.  
 Lactose-Monohydrat: 140,96 mg pro Tablette

***Simvastatin-Hormosan 40 mg Filmtabletten***

Eine Tablette enthält 40 mg Simvastatin.  
 Lactose-Monohydrat: 281,92 mg pro Tablette

***Simvastatin-Hormosan 80 mg Filmtabletten***

Eine Tablette enthält 80 mg Simvastatin.  
 Lactose-Monohydrat: 563,8 mg pro Tablette

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat  
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Simvastatin 10 mg Filmtabletten sind pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und mit einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Sie enthalten 10 mg Simvastatin.

Simvastatin 20 mg Filmtabletten sind hellbraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite und mit einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Sie enthalten 20 mg Simvastatin.

Simvastatin 40 mg Filmtabletten sind ziegelrote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „40“ auf einer Seite und mit einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Sie enthalten 40 mg Simvastatin.

Simvastatin 80 mg Filmtabletten sind ziegelrote, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „80“ auf einer Seite und mit einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Sie enthalten 80 mg Simvastatin.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Hypercholesterinämie**

Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder kombinierten Dyslipidämie, 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, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Der Dosisbereich ist 5 mg bis 80 mg pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen, falls erforderlich, sollten in Abständen von mindestens vier Wochen durchgeführt werden, bis zu einer täglichen Höchstdosis von 80 mg Simvastatin als Einzeldosis am Abend. Die Dosis von 80 mg wird nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit niedrigerer Dosierung nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

**Hypercholesterinämie**

Der Patient sollte eine geeignete cholesterinsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Simvastatin-Hormosan fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg bis 20 mg Simvastatin täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45 %), können mit einer Dosis von 20 mg bis 40 mg Simvastatin 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 klinischen Studie, beträgt die empfohlene tägliche Dosis von Simvastatin 40 mg einmal täglich am Abend. Simvastatin sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

**Kardiovaskuläre Prävention**

Die übliche Tagesdosis von Simvastatin-Hormosan für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 mg bis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen, falls erforderlich, sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

**Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln**

Simvastatin-Hormosan ist allein oder zusammen mit Gallensäure-Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure-Anionenaustauschers erfolgen. Bei Patienten, die Simvastatin-Hormosan gleichzeitig mit Fibraten, mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte eine Dosis von

10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem gleichzeitig mit Simvastatin-Hormosan einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

**Anwendung bei Nierenfunktionsstörung**

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre)**

Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und höher; Mädchen: mindestens ein 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 Standarddiät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte.

Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 mg bis 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 jeweilig empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dosisanpassungen sollten in Abständen von vier Wochen oder länger vorgenommen werden.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der
- Serumtransaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6).
- Gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteasehemmer [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5).
- Gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil, Cyclosporin oder Danazol (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Myopathie/Rhabdomyolyse**

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche, verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes)

äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist wie für andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (ca. 60 %) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03 % unter 20 mg, bei 0,08 % unter 40 mg und bei 0,61 % unter 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorschicht 80 mg Simvastatin pro Tag (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit lag bei ca. 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1 % (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosierung im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die Tagesdosierung von 80 mg Simvastatin nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten, die 80 mg Simvastatin als Tagesdosis einnehmen und zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

#### **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 Normwer-

tes), sollte die Messung nach fünf bis sieben 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 angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung der CK durchgeführt werden:

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

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte signifikant höher als der Ausgangswert sind (> das 5-fache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

#### ***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 (> dem 5-fachen 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 Fünffache 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. 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 ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

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

Das Risiko für eine 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-Proteasehemmern [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

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

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmern (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten, mit Ausnahme von Fenofibrat, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht geboten, da jedes Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, können ein erhöhtes Risiko

für eine Myopathie haben. Sofern Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC um ca. das 2- bis 5-fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Diltiazem wird empfohlen eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  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 ( $\geq 1$  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 ( $\geq 1$  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 ( $\geq 1$  g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten für andere asiatische Patienten besteht.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure gegeben werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken. 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 eng-

maschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen 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 eine 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.

#### Diabetes Mellitus

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Statine zu einer Erhöhung der Blutzuckerwerte führen können. Bei einigen Patienten mit hohem Risiko für einen zukünftigen Diabetes, kann es zu einer stark ausgeprägten Hyperglykämie kommen, die eine regelmäßige Diabetesüberwachung erfordert. Diesem Risiko steht aber die Reduktion der vaskulären Risikofaktoren durch Statin gegenüber und sollte daher kein Grund sein, die Statin-Behandlung zu beenden. Patienten mit einem erhöhten Risiko (Nüchternzucker 5.6 to 6.9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, erhöhter Blutdruck) sollten entsprechen den nationalen Richtlinien klinisch und biochemisch überwacht werden.

#### Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte 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. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, selten über Lebersversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sofern während der Behandlung mit Simvastatin-Hormosan schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Simvastatin-Hormosan nicht fortgesetzt werden.

Das Arzneimittel 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 dreifachen 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 Pneumopathie

Zu einigen Statinen, einschließlich Simvastatin, wurde vor allem unter Langzeittherapie über Fälle von interstitieller Pneumopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Anzeichen der Erkrankung gehören Dyspnoe, Husten ohne Auswurf sowie Verschlechterung des Allgemeinzustands (Erschöpfung, Gewichtsverlust, Fieber). Im Falle des Verdachts auf eine interstitielle Pneumopathie ist die Anwendung von Statinen abzubrechen.

#### 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.



tet (siehe Abschnitt 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 Sicherheit 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses 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 sowie Abschnitte 4.3 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 ( $\geq 1$  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 untenstehenden Tabelle zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitt 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 für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmern (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während

der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

#### **Fluconazol**

Selten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Fluconazol über Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Ciclosporin**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). 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 Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen.

#### **Danazol**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.4).

#### **Gemfibrozil**

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert.

#### **Fusidinsäure**

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. 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 Simvastatin während der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Amiodaron**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe 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.

#### **Kalziumkanalblocker**

##### **• Verapamil**

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe 4.4).

### **Mit einem erhöhtem Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen**

| Interagierende Stoffe                                                                                                                                                                                                                                                | Verordnungsempfehlungen                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Potente CYP3A4-Inhibitoren:<br>Itraconazol<br>Ketoconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol<br>Erythromycin<br>Clarithromycin<br>Telithromycin<br>HIV-Proteasehemmer (z.B. Nelfinavir)<br>Nefazodon<br>Boceprevir<br>Telaprevir<br>Ciclosporin<br>Danazol<br>Gemfibrozil | <b>Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin ist kontraindiziert</b> |
| Andere Fibrate (außer Fenofibrat)                                                                                                                                                                                                                                    | Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.      |
| Amiodaron<br>Amlolidin<br>Verapamil<br>Diltiazem                                                                                                                                                                                                                     | Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.      |
| Fusidinsäure                                                                                                                                                                                                                                                         | Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen                          |
| Grapefruitsaft                                                                                                                                                                                                                                                       | Während der Behandlung mit Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden.   |

In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, 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.

#### ● *Diltiazem*

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.

#### ● *Amlodipin*

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhielten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer ca. 1,6fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

#### Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, können ein erhöhtes Risiko für eine Myopathie haben (siehe Abschnitt 4.4).

#### Niacin (Nicotinsäure)

Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  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 Simvastatinsäure sowie der  $C_{\max}$  der Simvastatinsäure-Plasmakonzentration.

#### Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. 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

Es gab Berichte von Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Es wird eine engmaschige klinische Beobachtung von Patienten, die diese Kombination nehmen, empfohlen.

#### Rifampicin

Da Rifampicin ein potenter Induktor von CYP3A4 ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose), die gleichzeitig Simvastatin anwenden, zu einem Wirkungsverlust von Simvastatin kommen. 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 CYP 3A4 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 vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 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 Abschnitt 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 für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3.).

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

Simvastatin hat keinen 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 unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 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 Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS 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 dreifachen 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), **selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000), **sehr selten** (< 1/10.000), **nicht bekannt** (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

**Selten:** Anämie

#### Psychiatrische Erkrankungen:

**Sehr selten:** Insomnie

**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 Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

**Selten:** Hepatitis/Ikterus

**Sehr selten:** Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Selten:** Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

#### Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen:

**Selten:** Myopathie\* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

\* 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 %) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

**Nicht bekannt:** Tendinopathie, manchmal auch mit Sehnenriss, Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

**Selten:** Asthenie

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

#### Untersuchungen:

**Selten:** Anstieg der Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase; (siehe Abschnitt 4.4 Auswirkungen auf die Leberfunktion), erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte CK-Werte (siehe Abschnitt 4.4)

Erhöhungen von HbA1c und Nüchternblutzucker wurden im Zusammenhang mit Statinen einschließlich Simvastatin berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Über folgende weitere Nebenwirkungen wurde im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Diabetes mellitus: Frequenz wird auf dem Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren abhängig (Nüchternblutzucker  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhten Triglyceriden, Hypertonie in der Anamnese

#### Kinder und Jugendliche (10 – 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 über folgenden Adresse anzuzeigen:  
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: www.bfarm.de

#### 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 Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer,  
 ATC-Code: C10AA01.

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Co-enzym A (HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins 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 sowohl 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 einer verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich 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 (40–80 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 %) Patien-



ten 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 Myokardinfarkt 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, älteren oder jüngeren Patienten 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 Herzkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten 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 Myokardinfarkt (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 %) (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 für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische isch-

ämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der nicht 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 (mediane Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf wichtige vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt 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 gemischte Hypercholesterinämie

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 gemischten Hypercholesterinämie 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 (10–17 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/dl. 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 Studierweiterung 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 Studierweiterung 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 ansteigenden 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 Simvastatinindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten ca. 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 Verabreichung 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 CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. 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 Halbwertszeit ca. 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 Rhabdomyolyserisiko 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 Risiken 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 Maisstärke  
Citronensäure-Monohydrat  
Ascorbinsäure  
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]

**Filmüberzug****Simvastatin 10 mg Filmtabletten**

Opadry pink 20A54239  
bestehend aus:  
Hyprolose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

**Simvastatin 20 mg Filmtabletten**

Opadry braun 20A86525  
bestehend aus:  
Hyprolose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**Simvastatin 40 mg Filmtabletten**

Opadry pink 20A54256  
bestehend aus:  
Hyprolose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**Simvastatin 80 mg Filmtabletten**

Opadry pink 20A54292  
bestehend aus:  
Hyprolose  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC-Aluminiumblisterpackungen in Faltschachteln  
Packungen zu 30, 50 und 100 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Str. 106  
60389 Frankfurt/Main  
Tel. 0 69/47 87 30  
Fax 0 69/47 87 316  
E-Mail: info@hormosan.de  
www.hormosan.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

81823.00.00  
81824.00.00  
81825.00.00  
81826.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

21. März 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt