

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Simvagama® 80 mg Filmtabletten**

Wirkstoff : Simvastatin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette Simvagama® 80 mg Filmtabletten enthält 525,84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dunkelrosa gefärbte, längliche, auf einer Seite mit Bruchkerbe versehene Filmtablette mit einem Gehalt von jeweils 80 mg Simvastatin.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 ANWENDUNGSGEBIETE**Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie bzw. Mischformen der Dyslipidämie zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf Diät und andere nicht-pharmakologische Behandlungsformen (z. B. Bewegungstraining, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Therapiearten (z. B. LDL-Apherese) bzw. wenn solche Behandlungsformen keine ausreichende Wirkung zeigen.

Kardiovaskuläre Prävention

Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, sowohl bei normalen, wie auch erhöhten Cholesterinwerten, zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderen kardioprotektiven Behandlungsmaßnahmen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNGDosierung

Der Dosierungsbereich liegt bei 5 mg–80 mg Simvastatin/Tag, die oral als Einmalgabe am Abend verabreicht werden. Dosisanpassungen sollten, sofern erforderlich, in Abständen von mindestens 4 Wochen erfolgen, bis zu einer Maximaldosis von 80 mg Simvastatin/Tag, die als Einmalgabe am Abend verabreicht wird. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, die ihr Behandlungsziel bei geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn ein Nutzen erwartet wird, der die potentiellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) empfohlen.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Standarddiät einhalten und diese während der Behandlung mit Simvastatin auch beibehalten. Die normale Anfangsdosis beträgt 10–20 mg Simvastatin/Tag und wird als Einmalgabe am Abend verabreicht. Patienten, bei denen eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterins (mehr als 45%) erforderlich ist, können mit 20–40 mg Simvastatin/Tag beginnen, die als Einmalgabe am Abend eingenommen wird. Dosisanpassungen sind, sofern erforderlich, nach den obigen Angaben vorzunehmen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Aufgrund der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie liegt die empfohlene Anfangsdosis für Simvastatin bei 40 mg/Tag, die als Einmalgabe am Abend verabreicht wird. Simvastatin sollte bei diesen Patienten als Zusatzmaßnahme zu anderen lipidsenkenden Behandlungsformen (z. B. LDL-Apherese) eingesetzt werden, oder auch unabhängig davon, wenn diese Behandlungsformen nicht zur Verfügung stehen.

Kardiovaskuläre Prävention

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) liegt die übliche Dosierung von Simvastatin bei 20 bis 40 mg/Tag, die als Einmalgabe am Abend verabreicht wird. Die Arzneimitteltherapie kann gleichzeitig mit einer Diät und körperlichem Bewegungstraining begonnen werden. Dosierungsanpassungen sind, sofern erforderlich, nach den obigen Angaben vorzunehmen.

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Simvastatin ist sowohl allein, als auch in Kombination mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Einnahme des Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten, mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat, einnehmen, darf die Dosis von Simvastatin 10 mg/Tag nicht überschreiten. Bei Patienten, die mit Simvastatin gleichzeitig Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem einnehmen, darf die Dosis von Simvastatin 20 mg/Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) sind Dosierungen über 10 mg/Tag sorgfältig zu erwägen und, sofern sie für erforderlich gehalten werden, mit Vorsicht anzuwenden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es 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 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 Abschnitte 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.

Mit Simvagama 80 mg Filmtabletten können Dosierungen von 80 mg und 40 mg (entspricht ½ Tablette) erzielt werden. Für niedrigere Dosierungen sind im Handel Tabletten mit 5, 10 oder 20 mg erhältlich.

4.3 GEGENANZEIGEN

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder eine der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung oder unklare, anhaltend erhöhte Werte der Serum-Transaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Einnahme von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNGMyopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursacht Simvastatin gelegentlich das Auftreten einer Myopathie, die sich in Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche mit einer die obere Normgrenze (ULN) um das Zehnfache übersteigenden Kreatinkinase (CK) äußert. Die Myopathie tritt manchmal in Form einer Rhabdomyolyse mit akutem oder ohne akutem Nierenversagen infolge einer Myoglobulinurie auf, und es sind sehr selten Todesfälle aufgetreten. Das Risiko einer Myopathie ist bei einer hohen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien, wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, wobei 24.747 Patienten (ungefähr 60 %) in Studien registriert waren, deren mediane Beobachtungsdauer im Durchschnitt mindestens 4 Jahre betrug. Die Myopathiehäufigkeit lag bei einer



Dosierung von 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin/Tag jeweils bei ungefähr 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 %. Bei diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht, und einige sich gegenseitig beeinflussende Arzneimittel waren ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorschicht 80 mg Simvastatin/Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Inzidenz einer Myopathie lag bei zirka 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten mit 20 mg Simvastatin/Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathie-Fälle trat im ersten Behandlungsjahr auf. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren der Behandlung lag bei zirka 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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 80 mg-Simvastatin-Tagesdosierung nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und 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 niedrige Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringes 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).

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 Be-

tracht 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.

Kreatinkinase-Messung

Die Kreatinkinase-Messung (CK) sollte nicht nach anstrengender körperlicher Betätigung oder bei Vorliegen sonstiger plausibler Alternativenursachen für eine CK-Erhöhung vorgenommen werden, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$, d.h. $>$ das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung innerhalb von 5 bis 7 Tagen im Anschluss wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Behandlungsbeginn

Alle Patienten, die mit einer Simvastatin-Therapie beginnen, oder deren Dosierung mit Simvastatin angehoben werden soll, sind über das Risiko einer Myopathie zu informieren und sollten aufgefordert werden, sich bei Auftreten von unklaren Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche sofort zu melden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse ist besondere Vorsicht geboten. Zur Bestimmung eines Referenz-Ausgangswertes ist vor Beginn einer Behandlung in folgenden Fällen der CK-Wert zu ermitteln. Bei:

- älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weiblichen Patienten
- Nierenfunktionsstörungen
- einer unbehandelten Hypothyreose
- einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte für erblich bedingte Muskel-erkrankungen
- muskulärer Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In diesen Fällen muss das Behandlungsrisiko sorgfältig abhängig vom möglichen Nutzen abgewogen werden und es wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen. Wenn ein Patient unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen zuvor bereits Muskelfunktionsstörungen aufwies, darf die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Arzneimittelklasse nur unter großer Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant höher als der Ausgangswert sind ($> 5 \times \text{ULN}$), darf die Therapie nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Wenn während der Behandlung mit einem Statin bei dem Patienten Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, müssen dessen CK-Werte bestimmt werden. Wenn diese Werte sich als signifikant erhöht herausstellen ($> 5 \times \text{ULN}$), ohne dass eine anstrengende körperliche Betätigung vorausging, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Sollten die Muskelsymptome schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden, auch wenn die CK-Werte um weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Wenn aus einem anderen

Grund ein Verdacht auf Myopathie vorliegt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte in den Ausgangsbereich zurückkehren, kann bei der niedrigsten Dosierung und unter strenger Überwachung ein Neubeginn der Statinbehandlung oder die Einführung eines anderen Statins in Betracht gezogen werden.

Eine größere Häufigkeit von Myopathie 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, da sie zur Feststellung von subklinischen Fällen von Myopathie nützlich sein können. Es besteht jedoch keine Garantie, dass diese Überwachung eine Myopathie mit Gewissheit verhindert.

Die Behandlung mit Simvastatin sollte vorübergehend für einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen unterbrochen werden.

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 Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

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

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht, wenn Simvastatin gleichzeitig mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir, Nefazodon]), sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol (siehe Abschnitt 4.2) verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

Daher ist, was die CYP3A4-Inhibitoren betrifft, die Einnahme von Simvastatin gleichzeitig mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist,



muss die Behandlung mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Darüber hinaus ist Vorsicht geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil, Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Genuß von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Simvastatin zusammen mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse, sollte die tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin bei Patienten, die bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten, mit Ausnahme von Fenofibrat, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Fenofibrat zusammen mit Simvastatin verordnet wird, da jedes dieser Wirkstoffe bei Monotherapie schon zum Auftreten einer Myopathie führen kann.

Die kombinierte Gabe von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag zusammen mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben.

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nikotinsäure) 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 eine Myopathie auslösen.

Ärzte, die eine kombinierte Therapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) beabsichtigen, sollten die potentiellen Vorteile sorgfältig gegenüber den Nachteilen abwägen und sie sollten die Patienten in Bezug auf alle Anzeichen und Symptome von Muskelschmerzen, Schmerzempfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate sowie bei Dosiserhöhung.

Bei einer Zwischenanalyse von Ergebnissen einer laufenden klinischen Endpunktstudie stellte eine unabhängige Sicherheitskommission fest, daß die Myopathiehäufigkeit bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg zusammen mit Nikotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg höher als erwartet war. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn chinesische Patienten gleichzeitig mit Simvastatin (insbesondere mit Dosen von 40 mg oder höher) und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder Produkten, die Niacin enthalten, behandelt werden. Da das Risiko einer Myopathie unter Statinen dosisabhängig ist, wird der

Einsatz von Simvastatin 80 mg mit Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder Produkten, die Niacin enthalten, für chinesische Patienten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob es ein erhöhtes Risiko einer Myopathie bei anderen asiatischen Patienten, die gleichzeitig mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder Produkten, die Niacin enthalten, behandelt werden, gibt.

Wenn die Kombination als nachweislich notwendig erachtet wird, sollten Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit Fusidinsäure und Simvastatin engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Simvastatin kann in Betracht gezogen 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 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien traten bei einigen erwachsenen Patienten, die mit Simvastatin behandelt wurden, persistierende Erhöhungen auf mehr als den dreifachen Normwert (also bis zu $> 3 \times$ ULN) der Serum-Transaminasen auf. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Simvastatin bei diesen Patienten, kehrten die Transaminasewerte gewöhnlich langsam wieder zu den Ausgangswerten vor Therapiebeginn zurück.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn Leberfunktionsprüfungen durchzuführen, und danach, sofern dies klinisch angezeigt ist. Bei Patienten, die auf die 80-mg-Dosis eingestellt werden, ist vor Dosisanhebung ein weiterer Test durchzuführen, sowie 3 Monate nach Einstellen auf die 80-mg-Dosis und danach in periodischen Abständen (z. B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahres. Patienten, die erhöhte Serum-Transaminase-Werte entwickeln, muss besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Bei diesen Patienten sind die Messungen sofort zu wiederholen und dann auch häufiger durchzuführen. Wenn die Transaminasewerte sich fortschreitend erhöhen, insbesondere, wenn sie auf einen Wert des 3fachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, muss Simvastatin abgesetzt werden. Beachten Sie, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Deshalb kann ein An-

stieg von ALT mit CK ein Hinweis auf Myopathie sein (siehe vorher unter „Myopathie/Rhabdomyolyse“).

Das Arzneimittel darf bei Patienten, die in erheblichem Maße Alkohol konsumieren, nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden nach der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminase-Werte beobachtet ($< 3 \times$ ULN, also auf weniger als den dreifachen oberen Normwert). Diese Veränderungen traten kurz nach Therapiebeginn mit Simvastatin auf, waren oft vorübergehend und nicht von Symptomen begleitet, so dass ein Abbruch der Behandlung nicht erforderlich war.

Interstitielle Pneumopathie

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

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 Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe Abschnitte 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Medikament enthält Lactose. Patienten mit einer seltenen erblich bedingten Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel bzw. Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Medikament nicht einnehmen.



4.5 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELEN UND SONSTIGE WECHSELWIRKUNGEN

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse, ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Darüber hinaus besteht eine pharmakokinetische Interaktion mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Simvastatin-Plasmakonzentrationen führt (siehe unter „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ und Abschnitte 4.3 und 4.4). Wenn Simvastatin und Fenofibrat gleichzeitig verabreicht werden, gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Risiko einer Myopathie die Summe der Einzelrisiken für jeden Wirkstoff übersteigt. Für andere Fibrate liegen keine adäquaten Daten zur Arzneimittelüberwachung bzw. Pharmakokinetik vor. Seltene Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse wurden mit Simvastatin, das zusammen mit Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4), in Verbindung gebracht.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Feste Empfehlungen für interagierende Wirkstoffe sind in der oben stehenden Tabelle zusammengefasst (weitere Details finden sich im Text; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Simvastatin ist ein Substrat des Cytochroms P450 3A4. Potente Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 steigern das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse, indem sie die Konzentration der Hemmwirkung der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Simvastatin-Therapie erhöhen. Diese Inhibitoren umfassen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer um mehr als das Zehnfache erhöhten Freisetzung von Simvastatin-Säure (dem aktiven Beta-Hydroxysäure-Metaboliten). Telithromycin verursachte einen 11-fachen Anstieg der Freisetzung von Simvastatin-Säure.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidbar ist, muss die Behandlung mit Simvastatin während des Behandlungszeitraums unterbrochen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weni-

Arzneimittel-Wechselwirkungen mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse

Wirkstoffe mit Wechselwirkungen	Verschreibungsempfehlungen
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin ist kontraindiziert.
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Fusidinsäure	Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Ein vorübergehendes Absetzen von Simvastatin sollte erwogen werden.
Grapefruitsaft	Während der Therapie mit Simvastatin keinen Grapefruitsaft trinken.

ger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporin

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin mit Simvastatin. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig bekannt ist, hat sich gezeigt, dass Ciclosporin die AUC der HMG-CoA-Reduktasehemmer erhöht. Die Steigerung im Bereich der AUC hinsichtlich der Simvastatin-Säure ist vermutlich teilweise auf die Hemmung von CYP3A4 zurückzuführen.

Danazol

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Danazol mit Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil steigert die AUC von Simvastatin-Säure um das 1,9-fache, möglicherweise aufgrund der Hemmung des Glucuronidierungsweges. Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amiodaron

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron erhielten, über eine Myopathie berichtet. Daher darf die Simvastatin-Dosis bei Patienten,

die gleichzeitig mit Amiodaron behandelt werden, eine Tagesdosis von 20 mg nicht übersteigen.

Kalziumkanalblocker

● *Verapamil*

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Einnahme mit Verapamil zu einem Anstieg der Freisetzung von Simvastatin-Säure um das 2,3-fache, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Daher darf die Simvastatin-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, eine Tagesdosis von 20 mg nicht übersteigen.

● *Diltiazem*

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

In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Einnahme von Diltiazem zu einem 2,7-fachen Anstieg der Freisetzung von Simvastatin-Säure, vermutlich aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Daher darf die Simvastatin-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Diltiazem behandelt werden, eine Tagesdosis von 20 mg nicht übersteigen.

● *Amlodipin*

Patienten, die Amlodipin einnehmen und gleichzeitig mit Simvastatin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer Myopathie. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Einnahme von Amlodipin zu einem 1,6-fachen Anstieg der Freisetzung von Simvastatin-Säure. Daher darf die Simvastatin-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Amlodipin behandelt werden, eine Tagesdosis von 20 mg nicht übersteigen.

**Moderate CYP3A4-Inhibitoren**

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben.

Niacin (Nikotinsäure)

Seltene Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse wurden der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g /Tag) zugeordnet. In einer pharmakinetischen Studie führte die gemeinsame Anwendung einer einzelnen Dosis von 2 g Nikotinsäure als Retardpräparat mit 20 mg Simvastatin zu einem moderaten Anstieg beim AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure und dem C_{max} der Plasmakonzentrationen von Simvastatinsäure.

Fusidinsäure:

Das Risiko einer Myopathie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fusidinsäure und Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Einzelfälle von Rhabdomyolyse unter Simvastatin wurden berichtet. Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Simvastatin kann erwogen werden. Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Fusidinsäure und Simvastatin sollten engmaschig überwacht werden, wenn die Gabe beider Arzneimittel nachweislich notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4. Der Genuß großer Mengen (über einen Liter am Tag) Grapefruitsaft bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuß von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenfalls zu einem 1,9-fachen Anstieg. Der Genuß von Grapefruitsaft sollte daher während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Colchicin

Es liegen Berichte über eine Myopathie und Rhabdomyolyse unter der gleichzeitigen Anwendung von Colchicin und Simvastatin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Eine engmaschige klinische Überwachung der betroffenen Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

Rifampicin

Da Rifampicin ein potenter Induktor von P450 3A4 ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. Behandlung von Tuberkulose), zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden wurde die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin vermindert.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf das Cytochrom P450 3A4 aus. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von

Wirkstoffen auswirkt, die über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden.

Orale Antikoagulantien

Bei zwei klinischen Studien, von denen eine mit gesunden Probanden und die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, hat Simvastatin 20–40 mg/Tag die Wirkung von Antikoagulantien vom Typ der Coumarin-Derivate mäßig verstärkt. Die Prothrombinzeit, die als Internationaler Normwert für die Blutgerinnungszeit (International Normalized Ratio INR) angegeben wird, verlängerte sich von einem Ausgangswert von 1,7 auf einen Wert von 1,8 bei der Probandenstudie, sowie von 2,6 auf 3,4 bei der Patientenstudie. Es wurde in sehr seltenen Fällen über eine erhöhte INR berichtet. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Typ der Coumarin-Derivate einnehmen, sollte vor Beginn der Simvastatin-Therapie und in häufigen Intervallen auch während der anfänglichen Behandlungszeit die Prothrombinzeit bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Sobald eine stabile Prothrombinzeit nachgewiesen wurde, können die Prothrombinzeiten in den normalerweise für Patienten unter Behandlung mit Antikoagulantien vom Typ der Coumarin-Derivate empfohlenen Abständen überwacht werden. Wenn die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt wird, ist diese Vorgehensweise zu wiederholen. Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Simvastatin und Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulantien einnahmen, konnte nicht festgestellt werden.

4.6 FERTILITÄT, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT**Schwangerschaft**

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

Die Sicherheit bei schwangeren Frauen wurde nicht nachgewiesen. Es wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Simvastatin an schwangeren Frauen durchgeführt. Es gingen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein. Jedoch zeigte sich bei einer Analyse von ungefähr 200 prospektiv untersuchten Schwangerschaften, bei denen es während des ersten Trimesters zur Exposition gegenüber Simvastatin oder einem anderen, eng verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer gekommen war, dass die Häufigkeit angeborener Fehlbildungen derjenigen in der Gesamtpopulation vergleichbar war. Diese Anzahl von Schwangerschaften war statistisch ausreichend, um einen Anstieg der kongenitalen Anomalien um das 2,5-fache oder mehr über die Hintergrundhäufigkeit hinaus auszuschließen.

Obwohl es kein Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern von Patientinnen, die Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer einnehmen, von derjenigen abweicht, die bei der Gesamtpopulation beobachtet wird, kann die Behandlung der Mutter mit Simvastatin even-

tuell die fötalen Spiegel der Mevalonsäure senken, welche eine Vorstufe in der Cholesterinbiosynthese darstellt. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und normalerweise dürfte sich die Unterbrechung lipidsenkender Arzneimitteltherapien während einer Schwangerschaft kaum auf das Langzeitrisko auswirken, das mit der primären Hypercholesterinämie verbunden ist. Aus diesen Gründen darf Simvastatin nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder bis sicher festgestellt worden ist, dass die betreffende Frau nicht schwanger 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 somit die Möglichkeit schwerwiegender nachteiliger Wirkungen bei Säuglingen besteht, dürfen Frauen, die Simvastatin einnehmen, ihre Kinder nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN

Simvastatin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch ist beim Fahren von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung in seltenen Fällen über Schwindel berichtet wurde.

4.8 NEBENWIRKUNGEN

Die Häufigkeitsangaben der folgenden Nebenwirkungen, von denen während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurde, sind auf Grundlage einer Bewertung ihrer Häufigkeitsraten in großen, placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien, einschließlich von HPS („Herz-Protektions-Studie“) und 4S („Scandinavian Simvastatin Survival Study“) an 20.536 bzw. 4.444 Patienten, kategorisiert worden (siehe Abschnitt 5.1). Bei HPS wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen, sowie Myalgie, erhöhte Serum-Transaminase- und CK-Werte aufgezeichnet. Bei 4S wurde von sämtlichen unten aufgeführten Nebenwirkungen berichtet. Wenn die Inzidenzraten für Simvastatin bei diesen Studien geringer oder im Vergleich ähnlich zu den bei Placebo beobachteten waren, und die Spontanmeldungen in einem ähnlichen Kausalzusammenhang standen, wurden diese Nebenwirkungen als „selten“ eingestuft.

Bei HPS-Studien (siehe Abschnitt 5.1) mit 20.536 Patienten, die mit 40 mg Simvastatin/Tag ($n = 10.269$) bzw. Placebo ($n = 10.267$) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile der Patienten, die mit Simvastatin 40 mg behandelt wurden, über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren vergleichbar mit den Profilen der mit Placebo



behandelten Patienten. Die Abbruchraten, die auf Nebenwirkungen zurückzuführen waren, waren vergleichbar (4,8% der mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1% der mit Placebo behandelten Patienten). Die Häufigkeit einer Myopathie lag < 0,1% bei den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten. Erhöhte Transaminasewerte (> 3 x ULN, bestätigt durch Wiederholungstest) traten bei 0,21% (n = 21) der mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 0,09% (n = 9) der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt eingeteilt: **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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 Gastrointestinaltraktes:

Selten: Verstopfung, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie, Durchfall, Brechreiz, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Ikterus

Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-

erkrankungen:

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

Nicht bekannt: Tendopathie, manchmal kompliziert durch Sehnenruptur

* In einer klinischen Studie trat Myopathie häufig bei Patienten auf, die mit 80 mg Simvastatin pro Tag behandelt wurden (1,0%), im Vergleich zu Patienten, die mit 20 mg Simvastatin pro Tag behandelt wurden (0,02%).

Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

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 (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyl-Transpeptidase) (siehe Abschnitt 4.4 „*Wirkungen auf die Leber*“), Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum, Erhöhung der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisschwund
- Sexuelle Funktionsstörung
- 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 (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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 ÜBERDOSIERUNG

Bis heute wurden nur einige Fälle einer Überdosierung bekannt. Die maximal eingenommene Dosis lag bei 3,6 g Simvastatin. Alle Patienten erholten sich ohne Folgen. Im Fall einer Überdosierung besteht keine bestimmte Behandlungsempfehlung. In diesem Fall sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, ATC-Code: C10A A01

Wirkmechanismus

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden aktiven Beta-Hydroxysäure hydrolysiert, die ein wirksamer Hemmer der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) ist. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und anteilsregulierenden Schritt der Cholesterin-Biosynthese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Simvastatin sowohl normale, als auch erhöhte LDL-C-Konzentrationen senkt. LDL wird aus einem Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL) gebildet und vornehmlich durch einen LDL-Rezeptor mit hoher Affinität katalysiert. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Senkung der Konzentration von VLDL-Cholesterin (VLDL-C), als auch die Induktion eines LDL-Rezeptors betreffen, was zu einer verminderten Produktion und einem gesteigerten Katabolismus des LDL-C führt. Das Apolipoprotein B nimmt während der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls wesentlich ab. Darüber hinaus erhöht Simvastatin das HDL-C in mäßigem Umfang und senkt die TG im Plasma. Infolge dieser Veränderungen werden die Verhältnisse des Gesamtcholesterins zu HDL-C, sowie LDL- zu HDL-C gesenkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hohes Risiko einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. bestehende Koronare Herzkrankheit

In der Herz-Protektions-Studie (HPS) wurden die Wirkungen einer Therapie mit Simvastatin bei 20.536 Patienten (im Alter von 40–80 Jahren) mit oder ohne Hyperlipidämie und mit koronarer Herzkrankheit, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus bewertet. Bei dieser Studie wurden über eine mittlere Dauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn wiesen 6.793 Patienten (33%) LDL-C-Werte von unter 116 mg/dl auf; 5.063 Patienten (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 Patienten (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag im Vergleich zu Placebo senkte das Risiko der Gesamtmortalität signifikant (1328 [12,9%] Patienten mit Simvastatin-Therapie gegenüber 1507 [14,7%] Patienten mit Placebo-Therapie; p = 0,0003), aufgrund einer 18%-igen Minderung der Todesfälle aufgrund eines koronaren Herztods (587 [5,7%] gegenüber 707 [6,9%]; p = 0,0005; absolute Risikominderung 1,2%). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war statistisch nicht signifikant. Simvastatin senkte ebenfalls das



Risiko schwerwiegender koronarer Ereignisse (ein kombinierter Endpunkt bestehend aus nichtfatalem MI bzw. Tod durch KHK) um 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit zur Durchführung koronarer Revaskularisationsmaßnahmen (einschließlich von Koronararterien-Bypass-Operationen oder einer perkutanen, transluminalen Koronarangioplastik) bzw. peripherer sowie anderer nicht-koronarer Revaskularisationseingriffe um 30 % ($p < 0,0001$), bzw. 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin verminderte das Risiko eines Schlaganfalls um 25 % ($p < 0,0001$), was auf eine 30%-ige Minderung beim ischämischen Schlaganfall zurückzuführen ist ($p < 0,0001$). Darüber hinaus reduzierte Simvastatin innerhalb der Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus das Risiko zur Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen, einschließlich peripherer Revaskularisationseingriffe (Operation oder Angioplastik), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen, um 21 % ($p = 0,0293$). Die proportionale Senkung der Ereignisrate war bei jeder untersuchten Patientenuntergruppe ähnlich, einschließlich derjenigen ohne koronare Herzkrankheit, die jedoch zerebrovaskuläre Erkrankungen oder periphere Arterienkrankungen aufwiesen, Männern wie Frauen, bei Studieneintritt unter oder über 70 Jahre alte Patienten, mit oder ohne Bluthochdruck, und insbesondere bei denjenigen mit einem LDL-Cholesterinwert von unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Skandinavischen Simvastatin-Survival-Studie (4S) wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterinausgangswerten von 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l) beurteilt. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder einem zurückliegenden Myocardinfarkt (MI) mit Diät, Standardtherapie und entweder Simvastatin 20–40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) über eine mittlere Dauer von 5,4 Jahren behandelt. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko eines KHK-Todes war um 42 % vermindert (absolute Risikoreduktion 3,5%). Simvastatin senkte außerdem das Risiko, schwerwiegende koronare Ereignisse zu erleiden (KHK-Tod plus im Krankenhaus verifizierter und stummer, nichtfataler MI) um 34 %. Darüber hinaus senkte Simvastatin signifikant das Risiko letaler, wie auch nicht-letaler zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische, ischämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der nicht-kardiovaskulären Mortalität bestand zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Studie zur Wirksamkeit Zusätzlicher Senkungen von Cholesterol und Homocystein (SEARCH) beurteilte die Wirksamkeit der Therapie mit Simvastatin 80 mg gegenüber 20 mg (mittlere Dauer 6,7 Jahre) bei schwerwiegenden vaskulären Ereignissen (MVEs, definiert als KHK-Tod, nichtfataler MI, koronares Revaskularisationsverfahren, nichtfataler oder fataler Schlaganfall oder periphere Revaskularisationsverfahren) bei

12.064 Patienten mit der Historie eines Herzinfarkts. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von MVEs zwischen den beiden Gruppen; Simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) gegenüber Simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 zu 1,01. Der absolute Unterschied bei LDL-C zwischen den beiden Gruppen über den Verlauf der Studie war $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Die Sicherheitsprofile waren bei beiden Behandlungsgruppen gleich mit der Ausnahme, dass die Inzidenz einer Myopathie bei Patienten mit Simvastatin 80 mg bei zirka 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten mit 20 mg lag. Zirka die Hälfte dieser Myopathiefälle trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz einer Myopathie während jedes Folgejahres der Behandlung lag zirka bei 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin 10, 20, 40 und 80 mg täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie lag die durchschnittliche Minderung des LDL-C jeweils bei 30, 38, 41 bzw. 47 %. In Studien mit Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie unter Behandlung mit Simvastatin 40 mg und 80 mg betrug die mittlere Reduktion der Triglyceride 28 bzw. 33 % (Placebo: 2 %), und die mittlere Erhöhung des HDL-C lag bei 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, Triglyceriden 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 ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simva-

statin 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 Triglyceridwerte 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.

Kinder und Jugendliche

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

Biotransformation

Simvastatin ist ein inaktives Lacton, das *in vivo* leicht zur entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert wird, einem potenten Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt; der Hydrolyse-Anteil im menschlichen Plasma ist sehr gering.

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 durchläuft eine ausgeprägte First-pass-Extraktion in der Leber. Die Extraktion in der Leber hängt vom hepatischen Blutfluss ab. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Es hat sich herausgestellt, dass die Verfügbarkeit der Beta-Hydroxysäure im systemischen Kreislauf nach einer oralen Dosis Simvastatin unter 5 % der Dosis lag. Die höchste Plasmakonzentration der aktiven Inhibitoren wird ungefähr 1–2 Stunden nach Einnahme von Simvastatin erreicht. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme wirkt sich nicht auf die Resorption aus.

Die Pharmakokinetik von Einzel- und Mehrfachdosen von Simvastatin zeigte, dass nach mehrfacher Dosierung keine Akkumulation des Arzneimittels zu erkennen war.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seines aktiven Metaboliten liegt bei > 95 %.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin, die im menschlichen Plasma vorkommen, sind die Beta-Hydroxysäure und vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Einnahme von radioaktivem Simvastatin an Menschen wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 60 % über die Faeces. Die in den Faeces enthaltene Menge entspricht dem gallengängigen Anteil der Substanz, wie auch dem nicht resorbierten Arzneimittel. Nach



einer intravenösen Injektion des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten lag dessen Halbwertszeit bei durchschnittlich 1,9 Stunden. Durchschnittlich nur 0,3 % der intravenösen Dosis wurden als Inhibitoren im Urin 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

Auf der Grundlage konventioneller tierexperimenteller Studien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität bestehen keine anderen Risiken für den Patienten, als die, die 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 (E 460)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)(E 320)
Ascorbinsäure (E 300)
Citronensäure (E 330)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose (E 464)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Triethylcitrat (E 1505)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Povidon K-30

6.2 INKOMPATIBILITÄTEN

Nicht zutreffend.

6.3 DAUER DER HALTBARKEIT

3 Jahre

6.4 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES

PVC/PVDC/Aluminiumblister.

Packungsgrößen: 30, 50, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Musterpackung: 30 Filmtabletten

Bündelpackung: 100 (2 x 50) Filmtabletten

6.6 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG UND SONSTIGE HINWEISE ZUR HANDHABUNG

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Deutschland

Tel: 07031/6204-0

Fax: 07031/6204-31

E-Mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

68671.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19.12.2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2015.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt