

Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Simvastatin Hexal 10 mg - Filmtabletten
Simvastatin Hexal 20 mg - Filmtabletten
Simvastatin Hexal 30 mg - Filmtabletten
Simvastatin Hexal 40 mg - Filmtabletten
Simvastatin Hexal 80 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Simvastatin Hexal 10 mg – Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 90,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Simvastatin Hexal 20 mg - Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 58,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Simvastatin Hexal 30 mg - Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 30 mg Simvastatin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 271,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Simvastatin Hexal 40 mg - Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 116,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Simvastatin Hexal 80 mg - Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 533,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Simvastatin Hexal 10 mg – Filmtabletten

blassrosa überzogene, ovale, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Prägung SIM 10 auf einer Seite
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Simvastatin Hexal 20 mg - Filmtabletten

orange überzogene, ovale, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten, Prägung 20 auf einer Seite
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Simvastatin Hexal 30 mg - Filmtabletten

weiß überzogene, ovale, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Prägung SIM 30 auf einer Seite
Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Simvastatin Hexal 40 mg - Filmtabletten

Rotbraune überzogene, ovale, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten, Prägung 40 auf einer Seite

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Simvastatin Hexal 80 mg - Filmtabletten

hellgrün überzogene, ovale, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Prägung SIM 80 auf einer Seite

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder kombinierten 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 (HoFH) 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosierungsbereich ist 5-80 mg Simvastatin pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend.

Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einer Maximumdosis von 80 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die 80 mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und bei hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potentiellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4. und 5.1).

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Simvastatin fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45%), können mit einer Dosis von 20-40 mg pro Tag 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 Anfangs-Dosis von Simvastatin entweder 40 mg pro Tag am Abend. Simvastatin sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht möglich sind, angewendet werden.

Bei Patienten, die Lomitapid gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis von Simvastatin 40 mg pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Kardiovaskuläre Prävention

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

Begleittherapie

Simvastatin ist allein oder in Kombination mit Gallensäure bindenden Mitteln wirksam. Die Einnahme muss >2 Stunden vor oder mindestens >4 Stunden nach der Gabe eines Gallensäure bindenden Mittels erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin gemeinsam mit anderen Fibraten, außer Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat gleichzeitig einnehmen, darf eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sind Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig abzuwägen und gegebenenfalls mit Vorsicht zu verordnen.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Population

Die übliche empfohlene Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche (Jungen im Tanner-Stadium II und darüber sowie Mädchen mindestens 1 Jahr nach der Menarche, Alter 10-17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 10 mg einmal täglich abends. Kinder und Jugendliche sollten vor Einleitung der Therapie mit Simvastatin auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte.

Der empfohlene Dosisbereich liegt bei 10-40 mg/Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg/Tag. Die Dosen sind individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen erfolgen.

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

Art der Anwendung

Simvastatin Hexal wird oral eingenommen. Simvastatin Hexal kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2 - 5-Fache erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol,

- Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel die Cobicistat enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
 - Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Simvastatin Dosen als 40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) über das Zehnfache des oberen Normwertes äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko für eine Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht (z.B. bei erhöhten Simvastatin und Simvastatinsäure Plasmaspiegeln), dies kann teilweise bedingt sein durch Arzneimittel, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen und die den Simvastatin Metabolismus beeinträchtigen und/oder mit Transportermechanismen interferieren (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank zu klinischen Studien, wurden 41413 Patienten mit Simvastatin behandelt. 24747 Patienten (ca. 60 %) erhielten die Behandlung über mindestens 4 Jahre. Die Inzidenz einer Myopathie lag bei ca. 0,03% bei 20 mg/Tag, 0,08% bei 40 mg/Tag und 0,61% bei 80 mg Simvastatin/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel waren ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien 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 Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1% (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosis im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die 80 mg Tagesdosis 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).

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht-chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05% im Vergleich zu 0,24% bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Simvastatin nur mit Vorsicht asiatischen Patienten verordnet und in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8).

Simvastatin Hexal sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Verminderte Funktion von Transportproteinen

Die verminderte Funktion von hepatischen OATP-Transportproteinen kann die systemische Exposition von Simvastatin erhöhen und damit das Risiko von Myopathie und Rhabdomyolyse steigern. Die verminderte Funktion kann aufgrund der Hemmung durch Arzneimittelwechselwirkungen (z.B. Ciclosporin) oder bei Patienten die Träger des SLCO1B1 c.521>C Genotyps sind auftreten.

Patienten die Träger des SLCO1B1 Gen Allels (c.521>C) sind, dass eine geringere Aktivität des OATP1B1-Proteins codiert, haben eine höhere systemische Exposition von Simvastatin und ein erhöhtes Risiko einer Myopathie. Das Risiko einer durch hohe (80 mg) Simvastatin-Dosen ausgelöste Myopathie liegt im Allgemeinen bei 1%, ohne genetische Untersuchung. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH Studie, haben homozygote C Allel Carrier (sogenannte CC), die mit 80 mg behandelt werden, ein 15% Risiko für Myopathie innerhalb eines Jahres, wobei das Risiko für heterozygote Allel Carrier (CT) bei 1,5% liegt. Das entsprechende Risiko bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp liegt bei 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Wenn möglich sollte eine Genotypisierung, als Teil einer Nutzen-Risiko Analyse, in Erwägung gezogen werden, um das Vorhandensein des CC Allels festzustellen, bevor dem Patienten 80 mg Simvastatin verschrieben werden, und hohe Dosen bei Patienten, bei denen dieser CC Genotyp gefunden wurde, vermieden werden. Jedoch schließt das Fehlen dieses Gens, trotz Genotypisierung, das Auftreten einer Myopathie nicht aus.

Messungen der Kreatinkinase

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 Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5-7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

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

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

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

In solchen Fällen muss das Risiko einer Behandlung gegen einen möglichen Nutzen abgewogen werden; eine klinische Überwachung wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit einem Fibrat oder Statin 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 Fünffache 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 ($>$ das Fünffache 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.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 Rate an Myopathien wurde bei Patienten beobachtet, die auf eine 80 mg-Dosierung eingestellt waren (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, da dies bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein kann. Damit ist jedoch keine Sicherheit verbunden, dass eine solche Überwachung eine Myopathie verhindert.

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 Abschnitt 4.5).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon, Arzneimittel die Cobicistat enthalten) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol. Die Anwendung dieser Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatindosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel die Cobicistat enthalten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen,

welche die AUC ca. um das 2 - 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Behandlung mit einem alternativen Statin in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil, Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Gleichzeitiger Genuss von Grapefruitsaft muss während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die Anwendung von Simvastatin mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag, bei Patienten die Simvastatin gemeinsam mit anderen Fibraten, außer Fenofibrat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5), nicht überschritten werden. Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Simvastatin darf gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, 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. Falls in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Simvastatin in höheren Dosen als 40 mg täglich und Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten, die andere Arzneimittel, die eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 haben, gleichzeitig mit Simvastatin, vor allem in höheren Dosen, einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für Myopathien. Wird Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2 - 5-Fache erhöhen) gegeben, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Maximaldosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein“) Efflux Transporter. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht.

Jedoch sollte eine Tageshöchst-dosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung eines HMG-CoA- Hemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen ($\geq 1\text{g/Tag}$) in Verbindung. Die alleinige Gabe jedes dieser Arzneimittel kann bereits eine

Myopathie verursachen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-C Spiegel, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf die kardiovaskuläre Situation beobachtet.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (>1 g/Tag) bzw. Niacin-hältigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich irgendwelcher subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder -schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis einer der Arzneimittel erhöht wird.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nikotinsäure/Laropirant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.

Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es ist in Erwägung zu ziehen, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Ziehen Sie die Fachinformation von Daptomycin heran, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin) und weitere Empfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, sind in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen aufgetreten. Nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie fielen die Transaminasenwerte bei diesen Patienten 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, 3 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 Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden.

Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter "Myopathie/Rhabdomyolyse").

Selten wurde bei Patienten nach Markteinführung, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sollten während der Behandlung mit Simvastatin 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 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.

Diabetes Mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein. Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankungen

Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen, inklusive Simvastatin, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet. (siehe auch Abschnitt 4.8). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nicht-produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

Pädiatrische Population

Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10-17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen im Tanner-Stadium II und darüber sowie bei Mädchen mindestens 1 Jahr nach der Menarche untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten hatten ein Nebenwirkungsprofil, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten ähnlich war. **Dosen über 40 mg wurden bei dieser Population nicht untersucht.** In dieser begrenzten kontrollierten Studie kam es bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen zu keiner erkennbaren Wirkung auf Wachstum oder sexuelle Reifung sowie bei den Mädchen zu keinem Einfluss auf die Dauer des Menstruationszyklus (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten auf die Verwendung geeigneter Verhütungsmethoden während der Therapie mit Simvastatin hingewiesen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten unter 18 Jahren wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung nicht länger als 48 Wochen untersucht. Die langfristigen Auswirkungen auf die körperliche, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG Co-A Reduktase Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z.B. CYP3A4) und/oder Transportermechanismen (z.B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhen und zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Simvastatin und/oder möglicher Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen aller gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko einer Myopathie einschließlich 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 zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik zur Verfügung. In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen ($\geq 1\text{g/Tag}$) im Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In der folgenden Tabelle sind für den verschreibenden Arzt Empfehlungen für interagierende Arzneimittel zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text enthalten; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Mit einem erhöhten Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen

Interagierende Stoffe	Verordnungsempfehlungen
<i>Potente CYP3A4-Inhibitoren</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Simvastatin
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Fusidinsäure	Wird mit Simvastatin nicht empfohlen

Niacin (Nikotinsäure) (≥1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.
Daptomycin	Es ist in Erwägung zu ziehen, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin einnehmen, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).
Grapefruitsaft	Während der Einnahme von Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden

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, Nefazodon und Arzneimittel die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Gabe von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, und Nefazodon, wie auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol (siehe Abschnitt 4.3) ist daher kontraindiziert.

Falls eine Behandlung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2 - 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Behandlung mit einem alternativen Statin in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 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 und/oder OATP1B1-Hemmung zurückzuführen.

Danazol

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Gabe von Danazol mit Simvastatin erhöht, daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe Abschnitte 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. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle). Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen. Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Amiodaron

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

Calciumkanalblocker

- *Verapamil*
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatin-Säure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei einer Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.
- *Diltiazem*
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazem mit Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Gabe von 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 Risiko für Myopathien. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei einer Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

Lomitapid: Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit HoFH eine Dosis von Simvastatin 40 mg nicht überschritten werden, sofern diese gleichzeitig Lomitapid erhalten.

Ticagrelor: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die C_{max} der

Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.

Moderate CYP3A4 Inhibitoren

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

Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins

Simvastatinsäure ist ein Substrat des OATP1B1-Transportproteins. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simvastatinsäure und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistent Protein“) Inhibitoren

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP Inhibitoren, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Niacin (Nicotinsäure)

Seltenen standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen ($\geq 1\text{g/Tag}$) in Verbindung. In einer pharmakokinetischen Studie ergab die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 g Nikotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Simvastatin 20 mg eine moderate Erhöhung der Fläche unter der Kurve (AUC) von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der $C_{\max}$ der Plasmakonzentrationen von Simvastatinsäure.

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 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

Colchicin

Es wurde von Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Simvastatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berichtet. Enge klinische Überwachung der Patienten, die eine Kombination dieser Arzneimittel anwenden, wird empfohlen.

Daptomycin

Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin) und Daptomycin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin

Da Rifampicin ein potenter Induktor von CYP3A4 ist, sollte bei Patienten, die sich einer Langzeittherapie mit Rifampicin (z.B. zur Behandlung von Tuberkulose) unterziehen und gleichzeitig mit Simvastatin behandelt werden, zu einem Wirkungsverlust von Simvastatin kommen. Eine angemessene Anpassung der Simvastatindosierung soll die eine Verringerung

der Lipid Spiegel gewährleisten. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Freiwilligen wurde die AUC von Simvastatin-Säure bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin um 93% vermindert.

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 metabolisierter 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 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 2,5fache 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 von Mevalonat senken, welches 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 angewendet 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 Potentials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Simvastatin auf die menschliche Fertilität vor. Simvastatin zeigte in Studien keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Simvastatin hat keinen oder zu vernachlässigbaren Einfluss 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 großangelegten, 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 Plazebo entsprachen oder darunterlagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1) erhielten 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n = 10.269) oder Plazebo (n = 10.267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Plazebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Plazebo-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 Plazebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: Anaphylaxie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten: Anämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten: Insomnia Nicht bekannt: Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie Sehr selten: Gedächtnisstörungen* Nicht bekannt: Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Selten: verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung# Nicht bekannt: okuläre Myasthenie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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 Sehr selten: Lichenoide Arzneimittellexantheme [#]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten: Myopathie ^{**} (inklusive Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe Sehr selten: Muskelriss [#] Nicht bekannt: Tendinopathie, manchmal mit Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) ^{***} (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten: Gynäkomastie [#] Nicht bekannt: erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten: Asthenie ^{**} , Hypersensitivitätssyndrom ^{****}
Untersuchungen	Selten: Erhöhung der Serum-Transaminasen (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gammaglutamyltransferase) (siehe Abschnitt 4.4. Wirkungen auf die Leber), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, erhöhte CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4.) ^{*****}

*Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörung, 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.

** Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin, im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (1,0% vs.0,02%) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

*** In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), eine autoimmun bedingte Myopathie, berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen; Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne Zeichen einer signifikanten Entzündung; Besserung unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

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

*****Erhöhungen von HbA1c und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin berichtet.

[#]Erfahrungen nach Markteinführung

Die zusätzlichen Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung bei der Anwendung von Ezetimib/Simvastatin oder während klinischer Studien oder nach Markteinführung mit Simvastatin beobachtet

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen beobachtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexuelle Störungen
- Diabetes Mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $>30\text{kg/m}^2$, erhöhte Triglyceride, Hypertonie in der Anamnese)

Pädiatrische Patienten

In einer Studie über 48 Wochen mit Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und höher und Mädchen, deren Menarche mindestens 1 Jahr zurücklag) zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der Gruppe, die mit Simvastatin behandelt wurde mit jenen der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Langzeit-Wirkung auf die körperliche, geistige und die sexuelle Reifung ist nicht bekannt. Für eine Behandlung länger als 1 Jahr liegen derzeit 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 das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung liegen nicht vor. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

ATC-Code: C10A A01

Wirkmechanismus

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Diese ist ein potenter Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-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 very-low-density protein (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 einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einem mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 koronarer Herzkrankheit, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie wurden über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 mit Plazebo behandelt. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33%) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Behandlung mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Plazebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1.328 [12,9%] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 [14,7%] Patienten unter Plazebo; $p = 0,0003$), 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 revaskulisierende 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 revaskulisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21% ($p = 0,0293$). Die proportionale Risikoreduktion war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Männern und Frauen, 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 KHK sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 Plazebo ($n = 2.223$) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42% (absolute Risikoreduktion 3,5%) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden um 34%. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) signifikant 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 einer Behandlung mit Simvastatin 80 mg mit jener mit 20 mg (mediane Nachbeobachtung 6,7 Jahre) auf wichtige vaskuläre Ereignisse ("Major Vascular Events" (MVE), definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Eingriffe zur Revaskularisation, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Eingriffe zur Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: Simvastatin 20 mg (n=1.553; 25,7%) vs Simvastatin 80 mg (n=1.477; 24,5%); RR, 0,94; 95% KI: 0,88-1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0% betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02%. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren 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, 20, 40 und 80 mg pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30%, 38%, 41 % und 47%. In Studien zur kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28% bzw. 33% (Placebo: 2%) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13% bzw. 16% (Placebo: 3%).

Pädiatrische Population

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen im Tanner-Stadium II und darüber sowie 76 Mädchen mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter von 10-17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) für 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterinspiegel vor Beginn der Studie zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinspiegel > 189 mg/dl erforderlich. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich abends) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den zweiten 8 Wochen 20 mg und anschließend 40 mg. Für eine 24-wöchige Verlängerungsstudie wurden 144 Patienten für die Fortsetzung der Therapie ausgewählt, die entweder 40 mg Simvastatin oder Placebo erhielten.

Simvastatin führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie nach 48 Wochen waren mit den Ergebnissen der Basisstudie vergleichbar. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert in der Gruppe, die 40 mg Simvastatin erhielt, bei 124,9 mg/dl (Bereich: 64,0-289,0 mg/dl) im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Bereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit steigenden Dosen von 10, 20 und bis zu 40 mg täglich in 8-wöchigen Abständen) nahmen das mittlere LDL-Cholesterin um 36,8% (Placebo: 1,1% Zunahme gegenüber dem Ausgangswert), Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und die medianen Triglyzeridspiegel um 7,9% (Placebo: 3,2%) ab, während die mittleren HDL-Cholesterinspiegel um 8,3% (Placebo: 3,6%) anstiegen. Die langfristigen positiven Auswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurden bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Die langfristige Wirksamkeit der Behandlung mit Simvastatin in der Kindheit zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde ebenfalls nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen bewertet. Pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen sind nicht verfügbar.

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 Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Die maximale aktive Inhibitorkonzentration tritt ca. 1-2 Stunden nach der Gabe von Simvastatin auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat 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 CYP 3A4 (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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.

Simvastatin ist ein Substrat des BCRP Efflux Transporters.

Besondere Patientengruppen

SLCO1B1 Polymorphismus

Träger des SLCO1B1 Gen C.521>C Allels haben eine geringere OATP1B1 Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des hauptsächlich aktiven Metaboliten, Simvastain Säure ist 120% bei heterozygoten Carriern des C Allels und 221% bei homozygoten (CC) Carriern im Vergleich zu den Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT). Die C Allele haben in der europäischen Population eine Häufigkeit von 18%. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Exposition von Simvastatinsäure, die zu einem gesteigerten Risiko von Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratten 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 für Simvastatin Hexal 10 mg/ 30 mg und 80 mg - Filmtabletten

Ascorbinsäure (E300)
Butylhydroxyanisol (E320)
mikrokristalline Cellulose
Citronensäure-Monohydrat (E330)
vorverkleisterte Stärke
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Tablettenkern für Simvastatin Hexal 20 mg und 40 mg - Filmtabletten

vorverkleisterte Stärke
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (E320)
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)

zusätzlich für Simvastatin Hexal 10 mg - Filmtabletten

Eisen(III)-oxid rot (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid gelb (E 172)

zusätzlich für Simvastatin Hexal 20 mg - Filmtabletten

Eisen(III)-oxid rot (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid gelb (E 172)

zusätzlich für Simvastatin Hexal 40 mg - Filmtabletten

Eisen(III)-oxid rot (E 172)

zusätzlich für Simvastatin Hexal 80 mg - Filmtabletten

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Chinolingelb (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister:

Simvastatin Hexal 10 mg/ 20 mg/ 30 mg/ 40 mg und 80 mg - Filmtabletten
3 Jahre

PE-Behältnis:

Simvastatin Hexal 10 mg und 30 mg
2 Jahre

Simvastatin Hexal 20 mg/ 40 mg und 80 mg - Filmtabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Die Blister im Außenkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blister (Al/PVC)

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 50 x 1, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 und 100 Filmtabletten.

Polyethylenbehältnis mit Schraubverschluss

Packungsgrößen: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100 und 250 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien

8. ZULASSUNGNUMMERN

<i>Simvastatin Hexal 10 mg – Filmtabletten</i>	1-24280
<i>Simvastatin Hexal 20 mg – Filmtabletten</i>	1-24281
<i>Simvastatin Hexal 30 mg – Filmtabletten</i>	1-24282
<i>Simvastatin Hexal 40 mg – Filmtabletten</i>	1-24283
<i>Simvastatin Hexal 80 mg – Filmtabletten</i>	1-25948

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

<i>Simvastatin Hexal 10 mg - Filmtabletten:</i>	16.11.2001
<i>Simvastatin Hexal 20 mg - Filmtabletten:</i>	16.11.2001
<i>Simvastatin Hexal 30 mg - Filmtabletten:</i>	16.11.2001
<i>Simvastatin Hexal 40 mg - Filmtabletten:</i>	16.11.2001
<i>Simvastatin Hexal 80 mg - Filmtabletten:</i>	02.08.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.06.2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.