

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gerosim G.L. 20 mg-Filmdoubletten

Gerosim G.L. 40 mg-Filmdoubletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gerosim G.L. 20 mg-Filmdoubletten

1 Filmdoublette enthält 20 mg Simvastatin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmdoublette enthält 149 mg wasserfreie Lactose

Gerosim G.L. 40 mg-Filmdoubletten

1 Filmdoublette enthält 40 mg Simvastatin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmdoublette enthält 298 mg wasserfreie Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoublette

Gerosim G.L. 20 mg-Filmdoubletten

Weiße Filmdoubletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „20“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite.

Die Doublette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Gerosim G.L. 40 mg-Filmdoubletten

Weiße Filmdoubletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, oblong und bikonvex, mit der Prägung „40“ auf der gekerbten Seite und mit der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite.

Die Doublette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gerosim G.L. wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Hypercholesterinämie

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

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

Kardiovaskuläre Prävention

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 zur kardioprotektiven Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosierungsbereich ist 5 bis 80 mg Simvastatin pro Tag, verabreicht oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sind in Abständen von mindestens vier Wochen durchzuführen, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die 80 mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und 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 potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypercholesterinämie

Der Patient soll eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Gerosim G.L. fortsetzen soll. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 bis 20 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45%) können mit einer Dosis von 20 bis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sind wie oben beschrieben durchzuführen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Gerosim G.L. wird bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewendet oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

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

Kardiovaskuläre Prävention

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

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Gerosim G.L. ist allein oder in Kombination mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Gerosim G.L. erfolgt mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers.

Bei Patienten, die Fibrate mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat gleichzeitig mit Gerosim G.L. einnehmen, soll 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 Gerosim G.L. einnehmen, soll eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Buben: 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 müssen vor Beginn der Therapie mit Simvastatin eine cholesterinsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortzusetzen ist.

Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 bis 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. Die jeweilige Dosis ist individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem jeweiligen empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Dosisanpassungen sollen in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unabhängig von den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit einzunehmen und können geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie 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 Anwendung 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 (homozygot familiärer Hypercholesterinämie) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (über dem 10-Fachen des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobininurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer 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 für eine Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig.

Gemäß den klinischen Studien aus einer Datenbank, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin behandelt wurden, davon 24.747 (etwa 60%) in Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren, betrug die Inzidenz für Myopathien etwa 0,03%, 0,08% bzw. 0,61% bei täglich 20, 40 bzw. 80 mg. 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 Tagesdosis von 80 mg Simvastatin nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten, die 80 mg Simvastatin als Tagesdosis einnehmen und zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter "Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen" sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

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.

Verminderte Transportproteinfunktion

Eine verminderte Funktion der hepatischen OATP-Transportproteine (Organo-Anion-Transporter) kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Diese verminderte Funktion kann einerseits aus einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) resultieren, andererseits auch bei Patienten auftreten, die Träger des SLC01B1 c.521T>C Genotyps sind.

Bei Patienten, die Träger des Allels c.521T>C des SLC01B1-Gens sind, welches ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, ist die systemische Simvastatinexposition und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Myopathierisiko durch hochdosiertes (80 mg) Simvastatin liegt ohne Gentests im Allgemeinen bei etwa 1%. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt), die mit 80 mg behandelt wurden, ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Träger des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5% liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3% (siehe Abschnitt 5.2).

Sofern verfügbar, sollte eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung für einzelne Patienten vor der Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die den CC-Genotyp tragen, sollen hohe

Dosen vermieden werden. Allerdings schließt die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung nicht aus, dass dennoch eine Myopathie auftreten kann.

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie

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).

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase 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 (mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), ist die Messung nach 5 bis 7 Tagen zu wiederholen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen sollen. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, ist in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchzuführen:

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

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

Im Behandlungsverlauf

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sind die CK-Werte zu bestimmen. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (mehr als das 5-Fache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Ist die muskuläre Symptomatik schwerwiegend und verursacht tägliche Beeinträchtigungen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das 5-Fache des oberen Normwertes erhöht sind. Auch bei Verdacht auf eine Myopathie anderer Ursache ist die Therapie zu beenden.

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 auch Abschnitt 4.5)

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

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (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 Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.

Hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren ist die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen) unabdingbar, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Behandlung mit Simvastatin zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten mit Ausnahme von Fenofibrat nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

Simvastatin darf nicht zusammen mit systemisch verabreichter Fusidinsäure oder innerhalb 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure gegeben werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Gabe von Fusidinsäure als essenziell erachtet wird, 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. Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, darf eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in Dosen über 20 mg/Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit HoFH, die Lomitapid gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 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. Wird Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2- bis 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-Transporters. 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 Tageshöchstdosis 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 (≥ 1 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 Spiegeln, 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-haltigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potenziellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich etwaiger subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder -schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis eines der Arzneimittel erhöht wird.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten während der Behandlung mit Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei gleich behandelten chinesischen Patienten, 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.

Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

Myasthenie

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).

Gerosim G.L. ist bei einer Verschlimmerung der Symptome abzusetzen. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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 Gerosim G.L. 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, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den 3-fachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn sie klinisch angezeigt sind. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, ist eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z.B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr zu erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten zu richten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln; bei diesen Patienten sind die Messungen umgehend zu wiederholen und dann häufiger durchzuführen. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere, wenn sie bis zum 3-Fachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, ist Simvastatin abzusetzen. 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 nach Markteinführung bei Patienten, 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 ist bei Patienten, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen, mit Vorsicht zu verabreichen.

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

Interstitielle Lungenerkrankung

Einige Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen einschließlich Simvastatin, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen:

Dyspnoe, nichtproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung ist die Therapie mit einem Statin abzubrechen.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes haben, 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 Statinbehandlung sein.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend den nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Kinder und Jugendliche (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 Buben (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 Buben und Mädchen; ebenso wenig wurden Veränderungen der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sind für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hinzuweisen (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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-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 Arzneimittel zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko für eine Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, ist während einer gemeinsamen Verabreichung mit Fibraten erhöht. Außerdem kommt es mit Gemfibrozil zu einer pharmakokinetischen Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Es gibt keine Anzeichen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat das Risiko für Myopathien über die Summe der jeweiligen Risiken der Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zur Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung. In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) im Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Verschreibung interagierender Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Informationen werden in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 angeführt).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind

Interagierende Substanzen	Verschreibungsempfehlung
Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Simvastatin
Andere Fibrate (ausgenommen Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Simvastatin darf nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden (Ausnahmefälle siehe Abschnitt 4.4).
Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.

Interagierende Substanzen	Verschreibungsempfehlung
Daptomycin	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 (siehe Abschnitt 4.4).
Ticagrelor	Dosen von mehr als 40 mg Simvastatin täglich werden nicht empfohlen.
Grapefruitsaft	der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Therapie mit Simvastatin zu vermeiden

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4. Potente Inhibitoren von CYP3A4 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 Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins 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 von 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 Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (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. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegel beider Substanzen führen. 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) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Sofern die 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 und 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.

Kalziumkanalblocker

Verapamil

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

In einer Pharmakokinetik-Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, 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 für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Pharmakokinetik-Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei einer Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.

Amlodipin

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, 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.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gemeinsame Anwendung von Simvastatin 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 (Nikotinsäure)

Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 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.

Ticagrelor

Die gleichzeitige Gabe von Ticagrelor und Simvastatin erhöhte C_{max} von Simvastatin um 81% und die AUC um 56% sowie C_{max} der Simvastatinsäure um 64% und die AUC um 52%, wobei es einzelne Erhöhungen um das 2- bis 3-Fache gab. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen über 40 mg täglich kann zu Nebenwirkungen von Simvastatin führen und ist gegen den potentiellen Nutzen abzuwägen. Simvastatin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg wird nicht empfohlen.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt CYP3A4. Der Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft ist deshalb während der Therapie mit Simvastatin zu vermeiden.

Colchicin

Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. 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, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei Behandlung einer Tuberkulose), die gleichzeitig Simvastatin anwenden, zu einem Wirkungsverlust von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung

von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93% erniedrigt.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin in einer Dosis von 20 bis 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 ist bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen zu bestimmen, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die anschließende Bestimmung der Prothrombinzeit in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, ist dieselbe Vorgehensweise einzuhalten. 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

Gerosim G.L. ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation zu erwartenden Häufigkeit auszuschließen.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, darf Gerosim G.L. 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

Gerosim G.L. hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 angeführten Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, placebokontrollierten klinischen Langzeitstudien wie HPS (Heart Protection Study) und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 5.1). In der HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Nebenwirkungen berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunterlagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Anämie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
	Anaphylaxie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
	Insomnie	Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
Kopfschmerzen Parästhesien Schwindel Periphere Neuropathie Kognitive Beeinträchtigungen (z.B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörung, Verwirrung)		Myasthenia gravis
<i>Augenerkrankungen</i>		
Verschwommenes Sehen Sehverschlechterung		Okuläre Myasthenie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
		Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Obstipation Bauchschmerzen Flatulenz Dyspepsie Diarrhö Übelkeit Erbrechen Pankreatitis		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Hepatitis/Ikterus	Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Hautausschlag Pruritus Alopezie	Lichenoide Arzneimittlexantheme	
<i>Skelettmuskulatur-, und Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Myopathie* (einschließlich Myositis) Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) Myalgie Muskelkrämpfe	Muskeleruptur	Tendinopathie, gelegentlich bis einschließlich Sehnenruptur Immunvermittelte nekro- tisierende Myopathie** (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
	Gynäkomastie	Erektile Dysfunktion
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Asthenie Hypersensitivitätssyndrom***		
<i>Untersuchungen</i>		
Erhöhungen der Serumtransaminasen (ALT, AST, γ-GT) (siehe Abschnitt 4.4 Wirkungen auf die Leber), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).		Erhöhungen von HbA1c und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen einschließlich Simvastatin berichtet.

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
* Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf (1,0%), im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (0,02%) (siehe 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: Angioödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensibilität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.		

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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Sexuelle Dysfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Buben: 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. Für eine Behandlungsdauer länger als 1 Jahr liegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen.

Therapie

Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor. Im Fall einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; HMG-CoA-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10AA01

Wirkmechanismus

Nach Einnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins, katalysiert.

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

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 bis 80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33%) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Placebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1328 [12,9%] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1507 [14,7%] Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18% beruht (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion 1,2%). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht-kardiovaskulärer Ursache war statistisch nicht signifikant.

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% ($p < 0,0001$).

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

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

Die Studie "Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)" verglich die Wirkung einer Behandlung mit 80 mg Simvastatin 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: 20 mg Simvastatin ($n = 1.553$; 25,7%) vs 80 mg Simvastatin ($n = 1.477$; 24,5%); relatives Risiko [RR] 0,94; 95% KI: 0,88 bis 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 Hyperlipidämie

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

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Buben: 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-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Wert > 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL, 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-Wert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0 bis 289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Placebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0 bis 334,0 mg/dl).

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Wertes 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen erhoben. Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen sind nicht verfügbar.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

Biotransformation

Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Es unterliegt einer ausgeprägten First-Pass-Extraktion in der Leber - abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Simvastatin ist ein Substrat

von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme auf.

Elimination

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.

Besondere Patientengruppen

SLCO1B1 Polymorphismus

Träger des c.521T>C-Allels des SLC01B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des hauptsächlich aktiven Metaboliten Simvastatinsäure beträgt – bezogen auf Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) – bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) 120% und bei homozygoten Trägern (CC) 221%. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18%. Bei Patienten mit SLC01B1-Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Simvastatinexposition, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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

Wasserfreie Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Maisstärke
Butylhydroxyanisol E 320
Magnesiumstearat
Talkum
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Titandioxid E 171

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gerosim G.L. 20 mg-Filmtabletten: 1-25089

Gerosim G.L. 40 mg-Filmtabletten: 1-25090

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.