

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Simvastatin Bayer 20 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose, Butylhydroxyanisol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten.

weiße Filmtabletten, oblong, bikonvex, entweder mit einseitiger Bruchrille und der Prägung "20" auf dieser Seite und "SVT" auf der anderen oder mit beidseitiger Bruchrille und der Prägung "SVT" sowie "20" auf einer Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

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

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein] - Apherese) angewandt 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 mg – 80 mg Simvastatin pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen.

Hypercholesterinämie

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

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

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Simvastatin Bayer - Filmtabletten sind allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Ciclosporin, Gemfibrozil, Danazol, andere Fibrate (außer Fenofibrat) oder lipidsenkende Dosen von Niacin (Nikotinsäure; 1 g/Tag) gleichzeitig mit Simvastatin Bayer 20 - mg - Filmtabletten einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit Simvastatin Bayer - Filmtabletten einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. (Siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

Art der Anwendung

Simvastatin Bayer - Filmtabletten werden oral eingenommen. Simvastatin Bayer - Filmtabletten können als Einzeldosis am Abend eingenommen 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 potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid mit Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 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) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes

Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist dosisabhängig. In klinischen Studien, in denen die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen wurden, lag die Häufigkeit annähernd bei 0,03% bei 20 mg, bei 0,08% bei 40 mg und bei 0,4% bei 80 mg Simvastatin.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulärem 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 generell nur mit Vorsicht bei asiatischen Patienten und in der niedrigsten erforderlichen Dosis verordnet werden.

Reduzierte Funktion von Transporterproteinen

Die verminderte Funktion des hepatischen OATP-Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind.

Patienten, die das Allel c.521T>C des SLCO1B1 Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15 %iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5 % liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das 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 eine Behandlung mit Simvastatin beginnen, 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 Prädispositionsfaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- Ältere Patienten (> 70 Jahre alt),
- Nierenfunktionsstörung,
- unbehandelte Hypothyreose,
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese,
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese,
- Alkoholmissbrauch.

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

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, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon, Cobicistat enthaltende Arzneimittel) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol (siehe Abschnitt 4.2).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Fibraten, Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil mit höheren Simvastatindosen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Auch bei Kombination von Diltiazem und 80 mg Simvastatin besteht ein leicht erhöhtes Risiko.

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) kann dieses Risiko durch die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Lomitapid erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil oder lipidsenkenden Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag) sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden.

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

Die kombinierte Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko dieser Arzneimittelkombination nicht überwiegt. Vor Gabe von anderen Fibraten (außer Fenofibrat), Niacin oder Ciclosporin oder Danazol mit 10 mg Simvastatin pro Tag sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

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

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), ist die gemeinsame Anwendung von Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg mit Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Simvastatin Bayer - Filmtabletten dürfen nicht zusammen mit systemischen Zubereitungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Sofern die Gabe von systemischer Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere Gabe von systemischer Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin Bayer - Filmtabletten mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf die Leber

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

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt 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 Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

Sonstiges

Auf Grund des Gehaltes an Butylhydroxyanisol können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auftreten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Simvastatin Bayer - Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten und Niacin (Nikotinsäure; ≥ 1 g/Tag) erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten Pharmakokinetische Wechselwirkungen sowie Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der

jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

CYP3A4-Wechselwirkungen

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, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

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

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Daher sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht von Patienten überschritten werden, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen ist.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Amiodaron und Verapamil

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). In einer laufenden klinischen Studie wurde bei 6% der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet.

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca. 1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 40 mg oder 80 mg Simvastatin und Verapamil erhielten. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron oder Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Diltiazem

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca. 1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 80 mg Simvastatin und Diltiazem einnahmen. Unter einer Dosierung von 40 mg Simvastatin wurde das Myopathierisiko nicht durch die gleichzeitige Einnahme mit Diltiazem erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Lomitapid

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) unter Lomitapid eine Dosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.

Moderate CYP3A4 Inhibitoren

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins

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

Niacin (Nikotinsäure)

In seltenen Fällen wurde in Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie aus Simvastatin und lipidsenkenden Dosierungen von Niacin (≥ 1 g/Tag) (Nikotinsäure) über das Auftreten einer Myopathie/Rhabdomyolyse berichtet. In einer Studie zur Pharmakokinetik führte die gleichzeitige Verabreichung von Nikotinsäure in einer Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung in einer Einzeldosis von 2 g und Simvastatin 20 mg zu einem mäßigen Anstieg der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure und der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Simvastatinsäure-Plasmakonzentration.

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 geklärt. Fälle von Rhabdomyolyse

(einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten, welche diese Kombination erhielten, wurden berichtet.

Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte Simva TAD 20 mg während der gesamten Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

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.

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20 mg - 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.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin Bayer - Filmtabletten sind 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 2,5fache 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 Bayer - Filmtabletten oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. Simvastatin Bayer - Filmtabletten dürfen daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin Bayer - Filmtabletten muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist. (Siehe Abschnitt 4.3).

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, dürfen Simvastatin Bayer - Filmtabletten von stillenden Frauen nicht angewendet 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 männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in großangelegten, placebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter "selten" eingeordnet.

In HPS (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 dreifachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Tests) betrug 0,21% (n = 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09% (n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM^{**})

^{**} In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine autoimmunvermittelte 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. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne signifikante Entzündungen; eine Besserung zeigt sich unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

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

Untersuchungen:

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexualstörungen
- Depressionen
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie. (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Österreich

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

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

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer.
ATC-Code: C10A A01.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der 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 KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33%) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

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

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30% ($p < 0,0001$) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16% ($p = 0,006$). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25% ($p < 0,0001$), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30% ($p < 0,0001$) beruht. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer

revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21% ($p = 0,0293$). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). 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.

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studierweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDLwert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl

(Schwankungsbereich: 64,0-289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Plazebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0-334,0 mg/dl).

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDLwertes um 36,8 % (Plazebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Plazebo: 0,5 %) und der mittleren Triglyzeridwerte um 7,9 % (Plazebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Plazebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

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

Verteilung

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

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13% der Radioaktivität im Urin und 60% in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit ca. 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3% der i.v. Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

Simvastatin wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.

Besondere Zielgruppen

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei 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 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 Hilfsstoffe

Tablettenkern:

wasserfreie Lactose
vorverkleisterte Maisstärke
mikrokristalline Cellulose
Talkum
Magnesiumstearat
Butylhydroxyanisol (E320)

Tablettenfilm:

Hyprolose
Hypromellose
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3Jahre:

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC – Blisterstreifen

2 Jahre:

PVC/PE/PVDC/Al – Blisterstreifen,
PVC/PE/PVDC/Al – Blisterstreifen in Polyester/Aluminium/PE Beutel,
HDPE-Behälter mit kindergesichertem PP Verschluss und Aluminium-Originalitätssiegel

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Al – Blisterstreifen,
PVC/PE/PVDC/Al – Blisterstreifen in Polyester/Aluminium/PE Beutel,
HDPE-Behälter mit kindergesichertem PP Verschluss und Aluminium-Originalitätssiegel,
Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC - Blisterstreifen.
Originalpackungen mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 Filmtabletten,
Klinikpackungen (gebündelt) mit 500 (5 x 100) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6 – 10
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-26175

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

30 Filmtabletten.