

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Simvastatin-ratiopharm 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 571,12 mg Lactose pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen: ziegelrote, ovale Filmtabletten mit Bruchrille auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypercholesterinämie

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

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Simvastatin wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL - 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

Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg Simvastatin pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend. Die Filmtabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Sie können mit oder ohne Essen eingenommen werden.

Für die individuellen Dosierungen stehen andere Präparate mit niedrigeren Stärken des Wirkstoffs Simvastatin zur Verfügung.

Dosisanpassungen – falls erforderlich – sind in Abständen von mindestens 4 Wochen durchzuführen, 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, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potentiellen Risiken überwiegt.

Hypercholesterinämie

Der Patient soll eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Simvastatin-ratiopharm fortsetzen soll. 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 – sind wie oben beschrieben durchzuführen. 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).

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie(HoFH)

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosis von Simvastatin 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 soll bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL - Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von Simvastatin 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 – sind wie oben beschrieben durchzuführen.

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Simvastatin ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Simvastatin erfolgt entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers.

Bei Patienten, die Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten mit Ausnahme von Gemfibrozil oder Feofibrat 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 Simvastatin einnehmen, soll eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

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

Anwendung bei älteren Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bei Kindern und Jugendlichen (Knaben Tanner Stadium II und darüber sowie Mädchen, bei denen die Menarche vor mindestens 1 Jahr eingesetzt hat, 10-17 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie üblicherweise 10 mg einmal täglich abends. Vor Beginn der Simvastatinbehandlung sind Kinder und Jugendliche auf eine cholesterinsenkende Standarddiät einzustellen; diese Diät muss während der Simvastatinbehandlung fortgeführt werden.

Der empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10-40 mg/Tag; die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag. Dosierungen sind individuell gemäß den empfohlenen Therapiezielen, wie sie von den pädiatrischen Therapieempfehlungen vorgeschlagen werden, abzustimmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Anpassungen erfolgen in Abständen von 4 Wochen oder länger.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei präpubertären Kindern ist begrenzt.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin Nefazodon und Boceprevir, Telaprevir) und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Dosen als 40 mg Simvastatin bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

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 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosis im Vergleich zu anderen

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

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5 – 7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

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

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

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

In solchen Fällen 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.

Verringerte Transportproteinfunktion

Die verringerte Funktion der Leber-OATP-Transportproteine (Organo-Anion-Transporter) kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Reduzierte Wirksamkeit kann in Folge einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) oder bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind, auftreten.

Bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 Gens Allel (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine

Myopathie erhöht. Das Risiko bezogen auf Myopathie durch hohe Dosen (80 mg) von Simvastatin liegt im Allgemeinen bei etwa 1% (ohne Durchführung von Gentests). Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH –Studie haben homozygote C-Allel Träger (auch genannt CC) die mit 80 mg behandelt wurden, ein 15%iges Risiko für Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei heterozygoten C-Allel Träger (CT) bei 1,5% liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).

Es sollte die Genotypisierung für die Anwesenheit des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung für einzelne Patienten vor dem Verschreiben von 80 mg Simvastatin ernsthaft in Betracht gezogen werden. Bei jenen, die den CC-Genotyp tragen, sollen hohe Dosen vermieden werden. Allerdings kann aufgrund des Fehlens dieses Gens im Zuge einer Genotypisierung das Auftreten von Myopathie nicht ausgeschlossen 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.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK - Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder 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. 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, Fluconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Nefazodon, Boceprevir, Telaprevir 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 mit anderen Fibraten oder bei gleichzeitiger Therapie von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatindosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht

werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.

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

Vor Gabe von anderen Fibraten (außer Fenofibrat) und Niacin mit 10 mg Simvastatin pro Tag sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen (siehe Abschnitte 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.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure oder innerhalb von sieben Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als notwendig erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten 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.

Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit HoFH darf Simvastatin in höheren Dosen als 40 mg täglich und Lomitapid nicht zusammen angewendet 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 - 5-Fache erhöhen) gegeben, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Maximaldosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein“) Efflux Transporter. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von

Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. Jedoch sollte eine Tageshöchst-dosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

In einer laufenden klinischen Endpunktstudie zeigte eine Zwischenanalyse einer unabhängigen Sicherheitskommission, dass die Myopathiehäufigkeit bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg und Nikotinsäure/Laropirant 2000 mg/40 mg höher als erwartet war. Daher ist Vorsicht geboten, wenn chinesische Patienten mit Simvastatin (insbesondere mit Dosen ab 40 mg) zusammen mit Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder anderen Niacin-hältigen Arzneimitteln behandelt werden. Da das Myopathierisiko unter Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Simvastatin 80 mg mit Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder anderen Niacinhaltigen Arzneimitteln nicht für chinesische Patienten empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei gemeinsamer Anwendung von Simvastatin zusammen mit Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder anderen Niacinhaltigen Arzneimitteln für andere asiatische Patienten besteht.

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

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.

Interstitielle Lungenerkrankung

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

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 Transaminasewerte 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 Transaminaseerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter "Myopathie/Rhabdomyolyse").

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

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

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

Myasthenia gravis, okuläre 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).

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

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin wurde bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten klinischen Studie an jugendlichen

Knaben Tanner Stadium II und darüber sowie Mädchen, bei denen die Menarche vor mindestens 1 Jahr eingesetzt hat, bewertet. Mit Simvastatin behandelte Patienten hatten ein Nebenwirkungsprofil, das im Allgemeinen ähnlich dem bei mit Placebo behandelten Patienten war. **Dosierungen über 40 mg wurden bei dieser Population nicht untersucht.** In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keinen messbaren Effekt auf das Wachstum oder die sexuelle Reife bei den jugendlichen Knaben bzw. Mädchen sowie keinen Effekt auf die Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Mädchen sollten bezüglich geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen während einer Simvastatinbehandlung beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten < 18 Jahre wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht bei einer Behandlungsdauer > 48 Wochen untersucht und die Langzeiteffekte auf physische, intellektuelle und sexuelle Reife sind nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unter „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung. In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen ($\geq 1\text{g/Tag}$) im Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

<i>Interagierende Substanzen</i>	<i>Verschreibungsempfehlung</i>
<i>Potente CYP3A4 Inhibitoren, wie z.B.</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin	Kontraindiziert mit Simvastatin

HIV-Protease-Hemmer (z.B. Nelfinavir) Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.
Andere Fibrate (ausgenommen Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin Elbasvir Grazoprevir	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Simvastatin darf nicht gleichzeitig mit Fusidinsäure verabreicht werden.
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 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, Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) und Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert. 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. Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin insbesondere mit höheren Simvastatin - Dosen erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).. Obwohl der

Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Bei Patienten, für die die Behandlung mit Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Therapie zu unterbrechen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Amiodaron

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe 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 2,3fachen 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 (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistent Protein“) Inhibitoren

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

Niacin (Nikotinsäure)

Seltenen 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 Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen 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.

Colchizin

Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchizin und Simvastatin bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Enge klinische Überwachung der Patienten, die eine Kombination dieser Arzneimittel anwenden, wird empfohlen.

Rifampicin

Da Rifampicin ein potenter Induktor von CYP3A4 ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose), die gleichzeitig Simvastatin anwenden, zu einem Wirkungsverlust von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93% erniedrigt.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20 – 40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin - Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, dürfte eine Unterbrechung der lipidsenkenden Therapien während der Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundenen Langzeitrisiko haben.

Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Simvastatin hat 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 angeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien, wie HPS und 4S mit 20 536 bzw. 4 444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (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.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Insomnie
Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie
Sehr selten: Gedächtnisstörungen
Nicht bekannt: Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
Nicht bekannt: Okuläre Myasthenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis/Ikterus
Sehr selten: Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie
Sehr selten: Lichenoide Arzneimittelexantheme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

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

Sehr selten: Muskelriss

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis einschließlich Sehnenruptur, Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie
Nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Asthenie

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, Lichtüberempfindlichkeit, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Serum-Transaminasen (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gammaglutamyltransferase) (siehe Abschnitt 4.4. Wirkungen auf die Leber), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, erhöhte CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4.).

Erhöhungen von HbA1c und Nüchtern-glucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin-ratiopharm berichtet.

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.

Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei einigen Statinen berichtet:

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

Kinder und Jugendliche (10-17 Jahre)

In einer 48-Wochen Studie, die Kinder und Jugendliche (Knaben Tanner Stadium II und darüber sowie Mädchen, bei denen die Menarche vor mindestens 1 Jahr eingesetzt hat) im Alter von 10-17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=175) einschloss, war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen ähnlich dem der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Langzeiteffekte auf physische, intellektuelle und sexuelle Reife sind nicht bekannt. Derzeit sind keine ausreichenden Daten nach einjähriger Behandlung verfügbar (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 direkt 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

Bis heute wurde über wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Es gibt keine spezifische Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert und mittels unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer; ATC-Code: C10AA01

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

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut.

Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf 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.

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 20536 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 10269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6793 (33%) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8680 (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 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 4444 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 = 2223) 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 Simvastatin 80 mg mit jener mit 20 mg (mediane Nachbeobachtung 6,7 Jahre) auf wichtige vaskuläre Ereignisse ("Major Vascular Events" (MVE), definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Eingriffe zur Revaskularisation, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Eingriffe zur Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse:

Simvastatin 20 mg (n=1.553; 25,7 %) vs Simvastatin 80 mg (n=1.477; 24,5 %); RR, 0,94; 95 % KI: 0,88-1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0 % betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02 %. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren bei jeweils ca. 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie

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

Klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde 175 Patienten (99 Knaben Tanner Stadium II und darüber sowie 76 Mädchen, bei denen die Menarche vor mindestens 1 Jahr eingesetzt hat) im Alter von 10-17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) nach dem Zufallsprinzip 24 Wochen lang Simvastatin oder Placebo verabreicht (Basisstudie). Um in die Studie aufgenommen zu werden, waren ein LDL-C-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dL und zumindest ein Elternteil mit einem LDL-C-Wert > 189 mg/dL erforderlich. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich abends) war in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den zweiten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen weiterführenden Studie wurden 144 Patienten ausgewählt, um die Therapie fortzusetzen, wobei diese 40 mg Simvastatin oder Placebo erhielten.

Simvastatin senkte signifikant die Plasmawerte von LDL-C, TG und Apo B. Die Ergebnisse der weiterführenden Studie nach 48 Wochen waren vergleichbar denen, die in der Basisstudie beobachtet wurden.

Nach 24-wöchiger Behandlung lag der durchschnittlich erreichte LDL-C-Wert in der Simvastatin 40 mg Gruppe bei 124,9 mg/dL (Bereich: 64,0-289,0 mg/dL), verglichen mit 207,8 mg/dL (Bereich: 128,0-334,0 mg/dL) in der Placebo Gruppe.

Nach 24-wöchiger Simvastatinbehandlung (mit ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und bis zu 40 mg täglich in 8-wöchigen Intervallen) senkte Simvastatin das durchschnittliche LDL-C um 36,8 % (Placebo: 1,1 %iger Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %), die mittleren TG-Werte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) und erhöhte die durchschnittlichen HDL-C-Werte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Der Langzeitnutzen von Simvastatin bei kardiovaskulären Ereignissen bei Kindern mit heFH ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurden bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Der Langzeiteffekt einer Simvastatinbehandlung in der Kindheit auf die Verminderung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen stehen keine pharmakokinetischen Daten zur Verfügung.

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.

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 Abschnitte 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 aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen.

Simvastatin ist ein Substrat des BCRP Efflux Transporters.

Spezielle Patientengruppen

Träger des SLCO1B1 Gens c.521T> C-Allel haben eine niedrigere OATP1B1 Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des hauptsächlich aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, liegt bei heterozygoten

Trägern (CT), relativ zu der von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT), bei 120% des C-Allels und bei homozygoten (CC) Trägern bei 221%. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18%. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht die Gefahr einer erhöhten Exposition von Simvastatin, welches zu einem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, Gentoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose - Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke
Mikrokristalline Cellulose
Zitronensäure - Monohydrat
Ascorbinsäure
Butylhydroxyanisol (E 320)
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol PEG 3350
Triacetin
Eisenoxid, rot (E172)
Eisenoxid, gelb (E172)
Eisenoxid, schwarz (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium - Blisterpackung

30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-27323

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.11.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.12.2016

10. STAND DER INFORMATION

03.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.