

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Simvastatin Rosemont 20 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 4 mg Simvastatin (20 mg/5 ml)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält Methyl-para-hydroxybenzoat (E218) 1,8 mg, Ethyl-para-hydroxybenzoat (E214) 0,4 mg und Propyl-para-hydroxybenzoat (E216) 0,16 mg, Propylenglykol (E1520) 17,2 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Eine weiße bis cremefarbene Suspension mit Erdbeergeschmack und -geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

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

Kardiovaskuläre Prävention

Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosierungsbereich beträgt 5-80 mg/Tag (1,25-20 ml) zum Einnehmen als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg/Tag (20 ml) als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-(20-ml-)Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die vorliegende Darreichungsform sollte nicht für Dosen von 20 mg oder weniger angewendet werden. Für Dosen von 20 mg oder weniger sollte die Darreichungsform 20 mg/5 ml angewendet werden.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend. Bei Patienten, die eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C; mehr als 45 %) benötigen, kann die Behandlung mit 20-40 mg/Tag (5-10 ml) als Einzeldosis am Abend eingeleitet werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Simvastatin 40 mg/Tag (10 ml) am Abend. Simvastatin sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z. B. LDL-Apherese) verabreicht werden oder falls solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

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

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von Simvastatin Suspension zum Einnehmen beträgt bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) 20 bis 40 mg/Tag (5-10 ml) als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und Bewegung begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Begleittherapie

Simvastatin ist sowohl alleine wirksam als auch in Kombination mit Gallensäure-Komplexbildnern. Die Verabreichung sollte entweder mehr als 2 Stunden vor oder mehr als 4 Stunden nach Gabe eines Gallensäure-Komplexbildners durchgeführt werden.

Bei Patienten, die simvastatin begleitend zu anderen Fibraten als Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte die Dosis von Simvastatin Suspension zum Einnehmen 10 mg/Tag (2,5 ml) nicht überschreiten. Bei Patienten, denen Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem begleitend zu simvastatin verabreicht wird, sollte die Dosis von Simvastatin Suspension zum Einnehmen 20 mg/Tag (5 ml) nicht überschreiten, (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollten keine Dosisänderungen notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance <30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg/Tag (2,5 ml) sorgfältig erwogen und – falls als notwendig erachtet – vorsichtig umgesetzt werden.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche; im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg (2,5 ml) einmal täglich am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Einleitung der Simvastatinbehandlung auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden. Diese Diät sollte während der Simvastatinbehandlung fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10-40 mg/Tag (2,5 ml bis 10 ml); die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag (10 ml). Die Dosen sollten gemäß dem empfohlenen Behandlungsziel individualisiert werden; siehe dazu auch die Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Anpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

Art der Anwendung

Simvastatin orale Suspension wird oral eingenommen. Simvastatin orale Suspension kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Begleitende Verabreichung starker CYP3A4-Hemmer (Wirkstoffe, die die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC] etwa 5-fach

oder mehr vergrößern) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

- Begleitende Verabreichung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren simvastatin Dosen als 40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Simvastatin, wie andere Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, verursacht gelegentlich Myopathie, die sich als Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche zeigt, mit Kreatinkinase-Werten über dem Zehnfachen des oberen Normalwertes (ULN). Myopathie erfolgt manchmal in Form von Rhabdomyolyse, mit oder ohne akutes Nierenversagen infolge von Myoglobinurie; sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Das Risiko für Myopathie wird durch hohe Werte von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien, die 41.413 Patienten enthält, die mit Simvastatin behandelt wurden, waren 24.747 (ungefähr 60 %) in Studien mit einer medianen Nachkontrollzeit von mindestens 4 Jahren aufgenommen; die Inzidenz der Myopathie betrug ungefähr 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 % bei 20, 40 beziehungsweise 80 mg/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige Arzneimittel mit Wechselwirkungen wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, in der Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden (mittlere Nachkontrollzeit 6,7 Jahre), betrug die Inzidenz für Myopathie ungefähr 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % für Patienten mit 20 mg/Tag. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %. (Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.).

Das Risiko für Myopathie ist größer bei Patienten unter Simvastatin 80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-C-senkender Wirksamkeit. Daher sollte die 80-mg-(20-ml-)Dosis Simvastatin nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen angewendet werden, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft. Bei Patienten, die Simvastatin 80 mg (20 ml) einnehmen und für die ein interagierender Wirkstoff benötigt wird, sollte eine niedrigere Dosis von Simvastatin oder

ein alternatives Statin-basiertes Regime mit geringerem Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen angewendet werden (siehe nachstehend *Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird* und Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

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

Verminderte Funktion von Transportproteinen

Eine 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-Allel (CT) bei 1,5 % liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Das Fehlen dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie dennoch auftreten kann.

Kreatinkinase-Messung

Kreatinkinase (CK) sollte weder nach anstrengender Bewegung gemessen werden noch beim Vorhandensein einer plausiblen alternativen Ursache für CK-Erhöhung, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind (> 5 x ULN), sollten die Werte innerhalb der folgenden 5 bis 7 Tage erneut gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, bei denen Therapie mit Simvastatin eingeleitet wird oder deren Simvastatindosis erhöht wird, müssen auf das Risiko für Myopathie hingewiesen werden. Sie müssen darüber informiert werden, dass sie alle ungeklärten Muskelschmerzen, Druckschmerzen und Schwächen berichten.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenzausgangswert festzulegen, sollte bei folgendem Sachverhalten vor Beginn einer Behandlung ein CK-Wert gemessen werden:

- Ältere (im Alter von ≥ 65 Jahren)
- Frauen
- Nierenfunktionsstörung
- Nicht eingestellte Schilddrüsenunterfunktion
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte erblicher Muskelerkrankungen
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch.

Bei solchen Sachverhalten sollte das Behandlungsrisiko gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden. Darüber hinaus wird klinische Überwachung empfohlen. Wenn ein Patient zuvor unter Fibrat- oder Statinbehandlung an einer Muskelerkrankung litt, sollte die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel aus dieser Gruppe nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Während der Behandlung

Wenn unter Behandlung mit einem Statin Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte des Patienten gemessen werden. Wenn diese Werte deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$) und keine anstrengende Bewegung stattfand, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und jeden Tag Beschwerden verursachen, sogar dann wenn die CK-Werte $< 5 \times \text{ULN}$ sind, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Wenn aus einem anderen Grund Myopathie vermutet wird, sollte die Behandlung beendet 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).

Bei Rückgang der Symptome und wenn CK auf Normalwerte zurückgeht, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Statin oder mit einem alternativen Statin mit der niedrigsten Dosis und mit strenger Überwachung erwogen werden.

Bei Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert wurden, wurde eine höhere Myopathierate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Regelmäßige CK-

Messungen werden empfohlen, da sie vielleicht nützlich zur Erkennung von subklinischen Fällen von Myopathie sind. Allerdings gibt es keine Gewissheit, dass eine solche Überwachung Myopathie verhindern wird.

Die Therapie mit Simvastatin sollte ein paar Tage vor planbaren größeren Operationen und wenn eine größere medizinische oder chirurgische Behandlung hinzukommt vorübergehend abgesetzt werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird (siehe auch Abschnitt 4.5)
Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist beträchtlich erhöht, wenn Simvastatin sowohl begleitend zu starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die begleitende Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Dosen von Simvastatin ebenfalls erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.

Infolgedessen darf hinsichtlich CYP3A4-Hemmern Simvastatin nicht zusammen mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern (Wirkstoffe, die die AUC etwa 5-fach oder mehr vergrößern) unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Betracht gezogen werden). Darüber hinaus ist bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Verapamil und Diltiazem) Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Gemfibrozil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos von Myopathie und Rhabdomyolyse sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit anderen Fibraten – außer Fenofibrat – einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn Fenofibrat mit Simvastatin verschrieben wird, da jeder Wirkstoff alleine Myopathie verursachen kann.

Simvastatin darf nicht zusammen oder innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Anwendung systemischer Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden. Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die mit Fusidinsäure und Statinen in Kombination behandelt wurden (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 Anwendung von Simvastatin in Dosen höher als 20 mg täglich sollte in Kombination mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem vermieden werden. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Simvastatin in höheren Dosen als 40 mg täglich und Lomitapid zu vermeiden. (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer (ein Wirkstoff, der die AUC etwa 2- bis 5-fach vergrößert) kann möglicherweise eine Dosisanpassung von Simvastatin erforderlich sein. Für bestimmte mittelstarke CYP3A4-Hemmer, z. B. Diltiazem, wird eine Höchstdosis von 20 mg Simvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht, die bei alleiniger Verabreichung jeweils Myopathie verursachen können.

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

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

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24 % im Vergleich zu 1,24 % bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nikotinsäure/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 gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.

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

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien traten bei einigen Erwachsenen, die Simvastatin erhielten, anhaltende Erhöhungen (bis > 3 x ULN) der Serumtransaminasen auf. Wenn bei diesen Patienten die Simvastatinbehandlung unterbrochen oder abgesetzt wurde, fielen die Konzentrationen für die Transaminasen üblicherweise langsam auf die Werte vor der Behandlung.

Es wird empfohlen, vor und nach Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert sind, sollten zusätzlich untersucht werden, und zwar vor der Titrierung, 3 Monate nach Titrierung auf die 80-mg-Dosis und während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig (z. B. halbjährlich) danach. Besondere Beachtung sollte Patienten geschenkt werden, die erhöhte Serumtransaminasenwerte entwickeln. Bei diesen Patienten sollten Messungen umgehend wiederholt werden sowie öfter durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenwerte Progression belegen – besonders wenn sie auf 3 x ULN ansteigen und fortbestehen – sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ALT aus Muskeln austreten kann, daher kann ein Anstieg von ALT zusammen mit CK auf Myopathie hinweisen (siehe *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Es gab seltene Berichte nach der Markteinführung über Leberversagen, und zwar sowohl mit tödlichem als auch mit nicht-tödlichem Ausgang, bei Patienten, die Statine – einschließlich Simvastatin – einnahmen. Wenn

während der Behandlung mit Simvastatin schwerwiegende Leberschädigung mit klinischen Symptomen und/oder Hyperbilirubinämie oder Gelbsucht auftritt, muss die Therapie sofort unterbrochen werden. Wenn keine andere Ätiologie gefunden werden kann, darf die Behandlung mit Simvastatin nicht wiederaufgenommen werden.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die erhebliche Mengen von Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden nach Therapie mit Simvastatin mäßige ($< 3 \times \text{ULN}$) Erhöhungen der Serumtransaminasen berichtet. Diese Änderungen traten bald nach Einleitung der Simvastatintherapie auf, waren oft vorübergehend, wurden durch keinerlei Symptome begleitet und die Unterbrechung der Behandlung war nicht erforderlich.

Diabetes mellitus

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

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurde in Ausnahmefällen bei einigen Statinen, einschließlich Simvastatin von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die gezeigten Merkmale können Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn bei einem Patienten Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung besteht, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei männlichen Jugendlichen mit Tanner-Stadium II und höher und bei Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche bewertet. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das ähnlich demjenigen der mit Placebo behandelten Patienten war. **Dosen von mehr als 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht.** In dieser begrenzten kontrollierten Studie gab es weder bei männlichen noch bei weiblichen Jugendlichen eine nachweisbare Wirkung auf das Wachstum

oder die sexuelle Reifung, noch auf die Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Mädchen. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1.) Jugendliche Frauen unter Simvastatintherapie sollten zu geeigneten Methoden der Empfängnisverhütung beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten im Alter unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit für Behandlungsdauern von mehr als 48 Wochen nicht untersucht. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten im Alter unter 10 Jahren noch bei Kindern vor der Pubertät noch bei Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-para-hydroxybenzoat (E218), Ethyl-para-hydroxybenzoat (E214) und Propyl-para-hydroxybenzoat (E216). Diese können allergische Reaktion auslösen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 alleiniger Gabe Myopathie verursachen können

Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, ist während begleitender Verabreichung von Fibraten erhöht. Darüber hinaus besteht eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe nachstehend *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei begleitender Verabreichung von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keinen Nachweis, dass das Myopathierisiko die Summe der Einzelrisiken jedes Wirkstoffes überschreitet. Für andere Fibrate liegen keine geeigneten Daten zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik vor. Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verschreibungsempfehlungen für interagierende Wirkstoffe sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text aufgeführt; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

| | |
|--|----------------------------|
| Arzneimittelwechselwirkungen mit erhöhtem Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse | |
| Interagierende Wirkstoffe | Verschreibungsempfehlungen |

| | |
|---|--|
| <i>Starke CYP3A4-Hemmer, z. B.:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z. B. Nelfinavir) Boceprivir Telaprivir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil | Darf nicht zusammen mit Simvastatin angewendet werden |
| Andere Fibrate (außer Fenofibrat) | Eine tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden. |
| Fusidinsäure | Mit Simvastatin nicht empfohlen. |
| Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag) | Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen. |
| Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem | Eine tägliche Dosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden. |
| Lomitapid | Bei Patienten mit HoFH eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten |
| Grapefruitsaft | Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden. |

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit Hemmern von CYP3A4

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Unter Simvastatintherapie erhöhen starke Hemmer von Cytochrom P450 3A4 das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse durch Erhöhung der Konzentration von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma. Solche Hemmer umfassen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer (wie Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die begleitende Verabreichung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure (dem

aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten). Telithromycin verursachte eine 11fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure.

Sowohl die Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern (Wirkstoffe, die die AUC etwa 5-fach oder mehr vergrößern) unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Betracht gezogen werden). Bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Es wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung von Simvastatin zusammen mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Ciclosporin mit Simvastatin erhöht; daher darf Ciclosporin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Zwar ist der Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden, doch für Ciclosporin wurde gezeigt, dass es die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer vergrößert. Die Vergrößerung der AUC für Simvastatin geht vermutlich teilweise auf die Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurück.

Danazol

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Danazol zusammen Simvastatin erhöht; daher darf Danazol nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil vergrößert die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise durch Hemmung des Pfades der Glukuronidierung und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Gemfibrozil darf nicht begleitend verabreicht werden.

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (ob pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht bekannt. Es gab Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhielten.

Wenn eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Simvastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäurebehandlung abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Amiodaron

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Amiodaron zusammen Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, Myopathie berichtet. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amiodaron erhalten.

Kalziumkanalblocker

- *Verapamil*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Verapamil zusammen mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung zusammen mit Verapamil zu einer 2,3fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich teilweise aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Verapamil erhalten.

- *Diltiazem*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Diltiazem zusammen mit Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Diltiazem eine 2,7fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Diltiazem erhalten.

- *Amlodipin*

Patienten unter begleitender Behandlung von Amlodipin zusammen mit Simvastatin weisen ein erhöhtes Risiko für Myopathie auf. In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Amlodipin eine 1,6fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amlodipin erhalten.

Lomitapi

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.

Mittelstarke Hemmer von CYP3A4

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen (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).

Niacin (Nikotinsäure)

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung einer Einzeldosis Nikotinsäure Retard (Freisetzung mit abnehmender Geschwindigkeit) 2 g zusammen mit Simvastatin 20 mg zu einer mäßigen Zunahme der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der C_{\max} der Simvastatinsäurekonzentrationen im Blutplasma.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Die gleichzeitige Einnahme großer Mengen (mehr als 1 Liter täglich) von Grapefruitsaft und Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einer Erhöhung (1,9fach). Die Einnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Simvastatin sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gab es bei begleitender Verabreichung von Colchicin und Simvastatin Berichte von Myopathie und Rhabdomyolyse. Bei Patienten, die diese Kombination einnehmen, ist strenge klinische Überwachung geboten.

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. Tuberkulosebehandlung) die Wirksamkeit von Simvastatin verloren gehen. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden war bei begleitender Verabreichung von Rifampicin die Fläche unter der Blutplasma-Konzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % verkleinert.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel
Simvastatin übt keine hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird nicht erwartet, dass Simvastatin die Blutplasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die mittels Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden.

Antikoagulanzen zum Einnehmen

In zwei klinischen Studien – eine an gesunden Probanden und die andere an Hypercholesterinämiepatienten – verstärkte Simvastatin 20-40 mg/Tag die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen geringfügig: der Blutgerinnungswert (angegeben als Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit oder International Normalized Ratio, INR) stieg von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 in der Studie mit gesunden Probanden und von 2,6 auf 3,4 in der Studie mit Patienten. Es wurden sehr selten Fälle von erhöhtem INR berichtet. Bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Simvastatinbehandlung und häufig genug in der Frühzeit der Therapie bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine bedeutende Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Sobald eine gleichbleibende Prothrombinzeit belegt wurde, können die Prothrombinzeiten in Zeitabständen überwacht werden, die üblicherweise für Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen empfohlen werden. Wenn die Simvastatindosis verändert oder abgesetzt wird, sollte das gleiche Verfahren wiederholt werden. Es wurde kein Zusammenhang der Simvastatintherapie mit Blutungen oder mit Änderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin Suspension zum Einnehmen 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, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. Simvastatin darf daher nicht von Frauen 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 Abschnitte 4.3 und 5.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf simvastatin 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 Ratten (siehe Abschnitt 5.3)

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

Simvastatin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte mit Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass nach dem Inverkehrbringen in seltenen Fällen Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten folgender Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden, werden auf der Grundlage ihrer Inzidenzraten eingeteilt, die in großen, Placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien – einschließlich HPS (Heart Protection Study, Studie zum Schutz des Herzens) mit 20.536 Patienten und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Skandinavische Studie zum Überleben unter Simvastatinbehandlung) mit 4.444 Patienten – auftraten (siehe Abschnitt 5.1). Für HPS wurden nur schwere

Nebenwirkungen sowie Myalgie und Erhöhungen der Werte von Serumtransaminasen und Kreatinkinase dokumentiert. Für 4S wurden alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Diese Nebenwirkungen werden als „selten“ eingestuft, wenn die Inzidenzraten von Simvastatin in diesen Studien geringer als oder ähnlich wie die Inzidenzraten unter Placebo waren und ähnliche, in begründetem ursächlichen Zusammenhang stehende, spontan berichtete Ereignisse aufwiesen.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), die 20.536 Patienten umfasste, die mit Simvastatin 40 mg/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile zwischen den mit Simvastatin behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten über den Durchschnitt der 5 Jahre der Studie vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen waren vergleichbar (4,8 % bei den mit Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten). Die Inzidenz der Myopathie betrug weniger als 0,1 % bei den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten. Erhöhte Werte für Transaminasen (> 3 x ULN, durch Wiederholungsuntersuchungen bestätigt) traten bei 0,21 % (n = 21) der mit Simvastatin behandelten Patienten auf im Vergleich zu 0,09 % (n = 9) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: 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: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Erinnerungsvermögen eingeschränkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Verstopfung, Bauchschmerz, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Gelbsucht

Sehr selten: tödliches und nicht-tödliches Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

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

*In einer klinischen Studie trat Myopathie häufig bei den mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelten Patienten auf im Vergleich zu den mit 20 mg/Tag behandelten Patienten (1,0 % gegenüber 0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis einschließlich

Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Es gab seltene Berichte über eine scheinbare Überempfindlichkeit, die einige der folgenden Beschwerden beinhaltet: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, ESR erhöht, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhte Serumtransaminasewerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase) (siehe Abschnitt 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase; erhöhte Serumwerte der Kreatinkinase (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin, wurden Erhöhungen der Werte des HbA1c und der Nüchtern-Glukose im Serum berichtet.

Seltenen Berichten nach der Markteinführung zufolge war die Anwendung von Statinen, einschließlich Simvastatin, mit kognitiver Beeinträchtigung (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Verwirrtheit) verbunden.

Diese Fälle waren im Allgemeinen nicht schwerwiegend und sie waren reversibel, wenn die Statinbehandlung abgesetzt wurde, wobei die Zeit bis zum Auftreten der Symptome (1 Tag bis Jahre) sowie das Abklingen der Symptome (ein Median von 3 Wochen) variabel war.

Bei einigen Statinen wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- 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

In einer 48-wöchigen Studie mit Kindern und Jugendlichen (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen ähnlich zu dem Profil der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Es liegen zurzeit keine ausreichenden Daten nach einem Jahr der Behandlung 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
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bisher wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet; die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeschäden. Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall der Überdosierung. In diesem Fall 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 Einnahme, wird Simvastatin - ein inaktives Lakton - in der Leber zu der entsprechenden aktiven Betahydroxysäure-Form hydrolysiert, die eine starke Wirkung bei der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) ausübt. Dieses Enzym katalysiert die Konversion von HMG-CoA zu Mevalonat, ein früher und geschwindigkeitsbegrenzender Schritt in der Biosynthese von Cholesterin. Für Simvastatin wurde gezeigt, dass es sowohl normale als auch erhöhte LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentrationen reduziert. LDL wird aus VLDL (Lipoprotein sehr geringer Dichte) gebildet und vorwiegend durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Verringerung der VLDL-Cholesterin(VLDL-C)-Konzentration als auch die Induktion des LDL-Rezeptors beinhalten, was zu verringerter Produktion und erhöhtem Abbau des LDL-C führt. Während der Behandlung mit Simvastatin fällt die Konzentration von Apolipoprotein B ebenfalls deutlich. Darüber hinaus findet durch Simvastatin eine mäßige Erhöhung von HDL-C (HDL: Lipoproteine hoher Dichte) und Verringerung von TG statt. Als Ergebnis dieser Änderungen sind das Verhältnis von Gesamt-C zu HDL-C und das Verhältnis von LDL-C zu HDL-C verkleinert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Starke Gefährdung für koronare Herzerkrankung (KHK) oder bestehende koronare Herzerkrankung

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen der Therapie mit Simvastatin bei 20.536 Patienten (im Alter von 40 bis 80 Jahren) mit und ohne Hyperlipidämie sowie mit koronarer Herzerkrankung, anderer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus bewertet. In dieser Studie wurden über eine durchschnittliche Dauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn wiesen 6.793 Patienten (33 %) LDL-C-Werte unter 116 mg/dl auf; 5.063 Patienten (25 %) wiesen Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl auf und 8.680 Patienten (42 %) wiesen Werte von mehr als 135 mg/dl auf.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko der Mortalität aus jedem Grund signifikant (1328 [12,9 %] für Simvastatin-behandelte Patienten gegenüber 1507 [14,7 %] für Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$). Dies war auf eine Senkung der Herztodrate von 18 % zurückzuführen (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion von 1,2 %). Die Senkung der nicht-gefäßbedingten Todesfälle erreichte nicht die statistische Signifikanz.

Simvastatin verminderte auch das Risiko schwerwiegender Koronareignisse (ein kombinierter Endpunkt, der nicht-tödlichen Myokardinfarkt [MI] oder Todesfall aufgrund KHK beinhaltet) um 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit für Eingriffe wegen koronaren Revaskularisierungen (einschließlich Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) um 30 % ($p < 0,0001$) und für Eingriffe wegen peripheren oder anderen nicht-koronaren Revaskularisierungen um 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfall um 25 % ($p < 0,0001$) und zwar aufgrund einer Senkung der ischämischen Schlaganfällen um 30 % ($p < 0,0001$). Darüber hinaus reduzierte Simvastatin in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes das Risiko für die Entstehung makrovaskulärer Komplikationen, einschließlich der Eingriffe wegen peripheren Revaskularisierungen (Operation oder Angioplastie), Amputationen der unteren Extremitäten oder offenen Beinen um 21 % ($p = 0,0293$). Die proportionale Senkung der Ereignisrate war in jeder Untergruppe der untersuchten Patienten ähnlich, einschließlich jener ohne Koronarerkrankung aber mit zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung; dies betraf Männer und Frauen, jene im Alter unter oder über 70 Jahren bei Aufnahme in die Studie, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Hypertonie und besonders jene mit LDL-Cholesterin bei Einschluss unter 3,0 mmol/l.

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wurde die Auswirkung der Therapie mit Simvastatin auf die Gesamt-Mortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterin zu Studienbeginn von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) bewertet. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden die Patienten mit Angina oder vorangegangenem Myokardinfarkt (MI) mit Diät, Regelversorgung und entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) über eine mediane Dauer von 5,4 Jahren behandelt. Simvastatin reduzierte das Sterberisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion von 3,3 %). Das Sterberisiko aufgrund KHK war um 42 % reduziert (absolute Risikoreduktion von 3,5 %). Simvastatin verminderte auch das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigte und stumme nicht tödliche MI) zu erleiden um 34 %. Darüber hinaus reduzierte Simvastatin signifikant das Risiko tödlicher plus nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) beurteilte die Wirkung der Behandlung mit Simvastatin 80 mg gegenüber 20 mg (mediane Nachkontrollzeit 6,7 Jahre) auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (definiert als tödliche KHK, nicht-tödlichen MI, Eingriffe zur koronaren Revaskularisation, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder Eingriffe zur peripheren Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt. Es gab zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen; Simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) vs. Simvastatin 80 mg

(n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95%-KI: 0,88 bis 1,01. Im Verlauf der Studie betrug der absolute Unterschied für LDL-C zwischen den beiden Gruppen $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Die Sicherheitsprofile waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, ausgenommen dass die Inzidenz für Myopathie bei Patienten unter Simvastatin 80 mg ungefähr 1,0 % betrug im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin 10, 20, 40 und 80 mg täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen, betrug die mittleren Senkungen von LDL-C 30, 38, 41 beziehungsweise 47 %. In Studien an Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie unter Simvastatin 40 mg und 80 mg betrug die medianen Senkungen der Triglyzeride 28 beziehungsweise 33 % (Placebo: 2 %) und die mittleren Erhöhungen der HDL-C betrug 13 beziehungsweise 16 % (Placebo: 3%).

Kindern und Jugendlichen In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner-Stadium II und höher und 76 Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie für 24 Wochen zufällig zu Simvastatin oder Placebo zugewiesen (Basisstudie). Der Einschluss in die Studie erforderte einen Ausgangswert für LDL-C zwischen 160 und 400 mg/dl und mindestens ein Elternteil mit einem LDL-C-Wert von mehr als 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich am Abend) betrug 10 mg für die ersten 8 Wochen, 20 mg für die zweiten 8 Wochen und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Erweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt und erhielten Simvastatin 40 mg oder Placebo.

Simvastatin senkte signifikant die Blutplasmawerte von LDL-C, TG und Apo B. Die Ergebnisse aus der Erweiterung nach 48 Wochen waren vergleichbar zu denen in der Basisstudie. Nach 24 Wochen Behandlungsdauer betrug der mittlere erreichte LDL-C-Wert 124,9 mg/dl (Wertebereich: 64,0-289,0 mg/dl) in der Gruppe mit Simvastatin 40 mg im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Wertebereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Simvastatin (mit zunehmender Dosierung von 10, 20 und bis 40 mg täglich in 8-wöchigen Intervallen), senkte Simvastatin den mittleren LDL-C-Wert um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und mediane TG-Werte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) und erhöhte die mittleren HDL-C-Werte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Der Langzeitnutzen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurde bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Die Langzeit-Wirksamkeit der Simvastatintherapie in der Kindheit zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin ist ein inaktives Lakton und wird *in vivo* rasch zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert, einem starken Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Blutplasma ist dagegen sehr langsam.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen beurteilt. Es liegen keine Daten über pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt (sofortigen Abbau) in der Leber. Diese hepatische Extraktion ist abhängig von der Leberdurchblutung. Die Leber ist der Hauptwirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure für den großen Blutkreislauf nach einer eingenommenen Simvastatindosis wurde mit weniger als 5 % der Dosis ermittelt. Die höchste Blutplasmakonzentration von aktiven Hemmern wird ungefähr 1-2 Stunden nach Verabreichung von Simvastatin erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption nicht.

Die Pharmakokinetik von Einzel- und Mehrfachdosen von Simvastatin zeigte, dass nach Mehrfachdosen keine Anreicherung des Arzneimittels stattfand.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seines aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin, die im menschlichen Blutplasma auftreten, sind die Betahydroxysäure und vier zusätzliche aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Simvastatin am Menschen wurden in 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 60 % im Stuhl. Die im Stuhl gefundene Menge entspricht sowohl resorbiertem Arzneimittel, das in der Galle ausgeschieden wird, als auch nicht resorbiertem Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Es wurden im Durchschnitt nur 0,3 % der intravenösen Dosis im Urin als Hemmer ausgeschieden.

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

Besondere Zielgruppen

SLCO1B1 Polymorphismus

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-Allels 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 SLCO1B1 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 zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential gibt es für den Patienten keine anderen Risiken als diejenigen, die aufgrund des pharmakologischen Mechanismus erwartet werden können. Bei den höchsten noch verträglichen Dosen sowohl bei Ratten als auch Kaninchen erzeugte Simvastatin keine Missbildungen des Fetus und wirkte sich nicht auf die Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder neonatale Entwicklung aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-para-hydroxybenzoat (E218)
Ethyl-para-hydroxybenzoat (E214)
Propyl-para-hydroxybenzoat (E216)
Propylenglykol (E1520)
Aluminium-Magnesium-Silikat
Carmellosum natricum (E466)
Simeticon-Emulsion
Zitronensäuremonohydrat (E330)
Wasserfreies Dinatriumhydrogenphosphat (E339)
Natriumlaurylsulfat (E470a)
Acesulfam-K (E950)
Erdbeeraroma (enthält Propylenglykol [E1520])
Butylhydroxyanisol (BHA)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate
Nach erstem Anbruch: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflaschen (Typ III)

Verschlüsse: HDPE, EPE-ausgekleidet, Originalitätssicherung,
Kindersicherung

Dosierer: 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml zweiendiger Polystyrollöffel

Packungsgröße: 150 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd
Rosemont House
Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds
LS11 9XE

8. ZULASSUNGSNUMMER

135173

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erteilung der zulassung: 02/10/2013

10. STAND DER INFORMATION

07/2016

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig