

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten  
Simvastatin 1A Pharma 40 mg - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten:*  
1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin.

*Simvastatin 1A Pharma 40 mg – Filmtabletten:*  
1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
*Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten:*  
1 Filmtablette enthält 61,25 mg Lactose-Monohydrat.

*Simvastatin 1A Pharma 40 mg – Filmtabletten:*  
1 Filmtablette enthält 122,50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten:*  
orange, ovale, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe, Prägung 20 auf einer Seite

*Simvastatin 1A Pharma 40 mg – Filmtabletten:*  
rotbraune, ovale, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe, Prägung 40 auf einer Seite

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypercholesterinämie

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

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

#### Kardiovaskuläre Prävention

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und zur kardioprotektiven Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Simvastatin 1A Pharma wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### **Dosierung**

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

Erforderliche Dosisanpassungen bis maximal 80 mg Simvastatin/Tag (als Einzeldosis am Abend) sind jeweils in Abständen von mindestens 4 Wochen durchzuführen. Die Dosis von 80 mg 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Hypercholesterinämie

Der Patient soll eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortzusetzen ist. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Bei Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (um mehr als 45 %), kann mit einer Dosis von 20 mg bis 40 mg pro Tag als Einmalgabe am Abend begonnen werden. Erforderliche Dosisanpassungen sind wie oben beschrieben durchzuführen.

### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

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

### Kardiovaskuläre Prävention

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

### Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

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

Bei Patienten, die Simvastatin 1A Pharma gleichzeitig mit Fibraten mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, darf eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bei Kindern und Jugendlichen (Jungen; Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach deren Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 10 mg einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Kinder und Jugendliche müssen vor Einleitung der Therapie mit Simvastatin eine Standard-Diät zur Senkung des Cholesterins eingestellt sein, diese Diät muss während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosierungen sind 10-40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg pro Tag. Die Dosierung erfolgt individuell entsprechend dem empfohlenen Therapieziel gemäß den Behandlungsempfehlungen für pädiatrische Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Anpassung hat in Intervallen von 4 Wochen oder mehr zu erfolgen.

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- aktive Lebererkrankung oder ungeklärte anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Simvastatin Dosen als 40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursacht Simvastatin gelegentlich eine Myopathie, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (über dem 10-fachen des oberen Normwerts) manifestiert.

Manchmal zeigt sich die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und 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 einer 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 ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien lag bei ca. 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

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

#### *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.

#### Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) darf nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Sind die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht (> dem 5-fachen des oberen Normwerts), ist die Messung nach 5-7 Tagen zu wiederholen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

#### Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen sollen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, ist in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung der CK durchzuführen:

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

In solchen Fällen werden eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Behandlung und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, ist die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht zu beginnen. Sind bereits die Ausgangswerte der CK-Werte signifikant erhöht (> dem 5-fachen des oberen Normwerts), darf nicht mit der Therapie begonnen werden.

#### Während der Behandlung

Treten während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder Krämpfe auf, sind die CK-Werte bestimmt werden. Sind die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht (> dem 5-fachen des oberen Normwertes), ist die Therapie zu beenden. Ist die muskuläre Symptomatik schwerwiegend und verursacht tägliche Beeinträchtigungen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen, auch wenn die CK-Werte unter dem 5-fachen des oberen Normwerts liegen. Auch bei Verdacht auf eine Myopathie anderer Ursache, ist die Therapie zu beenden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn die Symptome verschwinden und sich die CK-Werte normalisieren, kann erneut eine Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Rate an Myopathien wurde bei Patienten beobachtet, die auf eine 80 mg-Dosierung eingestellt waren (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, da dies bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische

Symptome von Nutzen sein kann. Damit ist jedoch keine Sicherheit verbunden, dass eine solche Überwachung eine Myopathie verhindert.

Die Therapie mit Simvastatin soll einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. notwendigen chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin - Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.

Folglich ist in Bezug auf CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln die Cobicistat enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen unvermeidbar, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil, Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Behandlung mit Simvastatin zu vermeiden.

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

Bei der Verschreibung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht geboten, da jedes dieser Arzneimittel bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen kann.

Simvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darüber zu informieren, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wiederaufgenommen werden. Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure

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

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

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 darf eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).**

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

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

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen ( $\geq 1\text{g/Tag}$ ) 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 ( $\geq 1$  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 wurden persistierende Erhöhungen (über dem 3-fachen des oberen Normwerts) der Serum-Transaminasen bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Anwendung von Simvastatin bei diesen Patienten, fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach immer dann, wenn sie klinisch angezeigt sind. Patienten, deren Dosis auf 80 mg titriert wird, sind zusätzlich vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahrs zu testen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten zu richten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln. Bei diesen Patienten sind die Messungen umgehend zu wiederholen und häufiger durchzuführen. Schreiten die Transaminasenerhöhungen weiter fort, insbesondere bis zum Dreifachen des oberen Normwerts und persistieren, ist Simvastatin abzusetzen. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter „*Myopathie/Rhabdomyolyse*“).

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

Das Arzneimittel ist mit Vorsicht bei Patienten zu verabreichen, die Alkohol in erheblichem Mengen zu sich nehmen.

Wie auch bei anderen Lipidsenkern, wurde während der Therapie mit Simvastatin über mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen (unter dem 3-fachen des oberen Normwerts) berichtet. Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von Symptomen begleitet, so dass ein Abbruch der Therapie nicht erforderlich war.

#### Diabetes Mellitus

Es liegen Hinweise vor, dass 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 gängige Diabetesbehandlung erfordern. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.

Risikopatienten (Nüchtern-Glukose 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien klinisch und biochemisch zu überwachen.

#### Interstitielle Lungenerkrankung:

Unter einigen Statinen einschließlich Simvastatin wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, insbesondere bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8.). Bestehende Anzeichen können Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Falls bei einem Patienten



der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, ist die Statin-Therapie abzubrechen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin wurde bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II und höher) und Mädchen (mindestens 1 Jahr nach der Menarche) untersucht. Das Nebenwirkungsprofil war bei Patienten, die mit Simvastatin behandelt wurden, mit jenem von Placebo vergleichbar.

**Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.** In dieser limitierten kontrollierten Studie wurden generell keine Effekte auf Wachstum und sexuelle Reifung bei den heranwachsenden Jungen und Mädchen sowie keinerlei Effekte auf die Länge des Menstruationszyklus bei Mädchen festgestellt (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, und 5.1). Heranwachsende Mädchen sind auf geeignete Verhütungsmethoden hinzuweisen, während sie unter einer Behandlung mit Simvastatin sind (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten unter 18 Jahren wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von mehr als 48 Wochen nicht untersucht und die Langzeit- Wirkung auf die körperliche, geistige und die sexuelle Reifung ist nicht bekannt.

Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Sonstige Bestandteile

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

### **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 Rhabdomyolyse, ist während einer gleichzeitigen Verabreichung mit Fibraten erhöht. Außerdem kommt es mit Gemfibrozil zu einer pharmakokinetischen Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* sowie Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es keine Anzeichen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat das Risiko für Myopathien über die Summe der jeweiligen Risiken der Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik zur Verfügung. In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen ( $\geq$  1g/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*

<b>Interagierende Substanzen</b>	<b>Verschreibungsempfehlung</b>
<i>Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol</i>	Kontraindiziert mit Simvastatin

Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Simvastatin darf nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen der Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung eingenommen werden (Ausnahmefälle siehe Abschnitt 4.4).
Niacin (Nikotinsäure) ( $\geq 1$ g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Lomitapid	Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.
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, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit wirksamer Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr

erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe 4.2 und 4.4).

#### *Fluconazol*

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

#### *Ciclosporin*

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

#### *Danazol*

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

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), daher ist die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil kontraindiziert.

#### *Fusidinsäure*

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Fusidinsäure mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### *Amiodaron*

Das Risiko 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.

#### *Calciumkanalblocker*

##### *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 Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, nicht überschritten werden.

### *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 auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Diltiazem behandelt werden, nicht überschritten werden.

### *Amlodipin*

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhielten, besteht ein erhöhtes Risiko für Myopathien. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Amlodipin behandelt werden, nicht überschritten werden.

### *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 homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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, können 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 Resistant 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)*

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

### *Grapefruitsaft*

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Bei gleichzeitiger Einnahme von Simvastatin führte der Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenso zu einer 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft ist daher während der Therapie mit Simvastatin zu vermeiden.

### *Colchicin*

Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin bei Patienten mit 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. 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 Plasmakonzentrationen von über CYP 3A4 metabolisierter Substanzen erwartet.

#### *Orale Antikoagulanzen*

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit 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 ist bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in kürzeren Abständen zu bestimmen, um sicher zu stellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. 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, ist dieselbe Vorgehensweise einzuhalten. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

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 strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel von Mevalonsäure senken, die als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, hat eine Unterbrechung der Behandlung mit

lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft kaum Auswirkungen auf das, mit einer primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko. Simvastatin darf daher nicht von Frauen angewendet werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potentials für schwerwiegende Nebenwirkungen darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Fertilität*

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

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

Simvastatin hat keinen oder zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Kategorisierung nach Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurde, erfolgte anhand einer Bewertung ihrer Inzidenzraten in großangelegten, Plazebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien, die Heart Protection Study (HPS) und Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) mit jeweils 20.536 bzw. 4.444 Patienten einschlossen (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert.

In HPS wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert sowie Fälle von Myalgien, Erhöhungen der Werte der Serum-Transaminasen und der CK. In 4S wurden alle, unten angeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Waren in diesen Studien die Inzidenzraten für Simvastatin gleich mit oder geringer als jene von Placebo und lagen ähnliche unerwünschte Spontanberichte vor, bei denen ein Kausalzusammenhang anzunehmen war, wurden diese Nebenwirkungen unter „selten“ kategorisiert.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), in der 20.536 Patienten entweder mit Simvastatin 40 mg/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, war das Sicherheitsprofil zwischen den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten und jenen, die Placebo erhielten, über die durchschnittliche Studiendauer von 5 Jahren vergleichbar.

Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Plazebo-Gruppe 5,1 %). Die Inzidenz der Myopathien lag unter 0,1 % bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten.

Erhöhungen der Transaminasen (mehr als das Dreifache des oberen Normwerts; durch Wiederholung des Tests bestätigt) traten bei 0,21 % (n = 21) der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09 % (n = 9) der mit Plazebo behandelten Patienten auf.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig (> 1/10)

Häufig ( $\geq$  1/100, < 1/10)

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Anämie

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten:* Anaphylaxie

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Sehr selten:* Insomnie

*Nicht bekannt:* Depression

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Selten:* Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

*Sehr selten:* Gedächtnisstörungen

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Sehr selten:* interstitielle Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Selten:* Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhoe, 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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

*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

*Gelegentlich:* 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, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

#### Untersuchungen

*Selten:* Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST,  $\gamma$ -GT) (siehe Abschnitt 4.4), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).  
Erhöhungen von HbA1c und Nüchtern-glucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin 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
- sexuelle Dysfunktion
- Diabetes Mellitus: Häufigkeit hängt vom Vorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchtern-Blutzucker  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceride, Hypertonie in der Vorgeschichte)

#### Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und höher und Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe mit dem Profil der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Langzeit-Wirkung auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung ist nicht bekannt. Für eine Behandlung länger als 1 Jahr liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
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. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor. 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-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10A A01

#### *Wirkmechanismus*

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

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

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

##### Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen einer Therapie mit Simvastatin an 20.536 Patienten (40-80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit koronarer Herzkrankheit, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie wurden über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 mit Plazebo behandelt. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33 %) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25 %) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42 %) hatten Werte über 135 mg/dl.

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

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

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

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde die Wirkung einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit KHK sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ( $n = 2.221$ ) oder Plazebo ( $n = 2.223$ ) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3 %). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42 % (absolute Risikoreduktion 3,5 %) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden um 34 %. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) 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, 094; 95 % KI: 0,88-1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0 % betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02 %. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren bei jeweils ca. 0,1 %.

#### Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie

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

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

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Plazebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren

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

Simvastatin senkte signifikant die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Wert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0-289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Plazebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0-334,0 mg/dl).

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

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Simvastatin im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

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

### *Resorption*

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber, abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximale Plasmakonzentration der aktiven Inhibitoren tritt ca. 1-2 Stunden nach der Gabe von Simvastatin auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption.

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

### *Verteilung*

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

### *Elimination*

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Nach oraler Gabe radioaktiv

markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. Die in den Fäzes gefundene 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.

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

Simvastatin ist ein Substrat des BCRP Efflux Transporters.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### 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 tierexperimentellen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratten und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Butylhydroxyanisol  
mikrokristalline Cellulose  
Citronensäure-Monohydrat  
vorverkleisterte Maisstärke  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

#### *Filmüberzug*

Hypromellose  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid rot (E 172)  
für Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid gelb (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (Al/PVC)

Packungsgrößen: 30 Stück

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Simvastatin 1A Pharma 20 mg – Filmtabletten:1-24697*

*Simvastatin 1A Pharma 40 mg – Filmtabletten:1-24696*

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 26.09.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 31.08.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig