1. Bezeichnung des Arzneimittels

Simvastatin STADA® 80 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 596 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiße, oblonge, bikonvexe Filmtablette mit einer Länge von 16,50 – 16,90 mm, einer Breite von 8,30 – 8,80 mm und einer Höhe von 6,30 – 6,80 mm, einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „SVT“ auf der Seite ohne Bruchkerbe und „80“ auf der Seite mit Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simvastatin STADA® wird begleitend zu Diät und anderen Lipid-senkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Der Dosierungsbereich ist 5 – 80 mg Simvastatin pro Tag oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80 mg Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt (siehe 4.4 und 5.1).

Mit Simvastatin STADA® 80 mg Filmtabletten können Dosen von 80 mg oder 40 mg (eine halbe Tablette) erzielt werden. Für niedrigere Dosierungen steht Simvastatin STADA® mit den Stärken 5 mg, 10 mg und 20 mg zur Verfügung.

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg Simvastatin einmal täglich am Abend eingenommen. Simvastatin STADA® sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen Lipid-senkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden, oder unabhängig davon, wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

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

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

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln
Simvastatin ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Simvastatin STADA® sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte 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 STADA® einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Ältere Patienten
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

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

Für Dosen unter 40 mg ist diese 80 mg Tablette nicht geeignet.

Art der Anwendung
Simvastatin STADA® wird oral eingenommen. Simvastatin STADA® kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) (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 Simvastatin in Dosen von mehr 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 andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) auf mehr als das Zehnfache des oberen Normwertes äußert. Bisweilen manifestiert sich die

Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht (d.h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäure-Plasmaspiegel), die zum Teil auf mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zurückzuführen ist, die den Metabolismus von Simvastatin und/oder Stoffwechselwege über Transporterproteine beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist wie für andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (ca. 60%) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03% unter 20 mg, bei 0,08% unter 40 mg und bei 0,61% unter 80 mg Simvastatin pro Tag. 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 (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit 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 Myopathiehäufigkeit 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 Tagesdosierung im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die 80 mg Simvastatin Tagesdosierung 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 generell nur mit Vorsicht bei asiatischen Patienten und in der niedrigsten erforderlichen Dosis verordnet werden.

Reduzierte Funktion von Transportproteinen
Die verminderte Funktion des hepatischen OATP Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLC01B1 c.521T>C Genotyps sind.
Patienten, die das Allel c.521T>C des SLC01B1 Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hoch dosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1%. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5% liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC-Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

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

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

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

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

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

Im Behandlungsverlauf
Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das 5-Fache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

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

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80 mg Dosis eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein könnte. Eine derartige Überwachung kann jedoch eine Myopathie nicht mit Gewissheit verhindern.

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

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Wechselwirkungen (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 Simvastatindosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) kann dieses Risiko durch die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Lomitapid erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, 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). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten, mit Ausnahme von Fenofibrat, nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie 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 einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken. Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), ist die gemeinsame Anwendung von Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg mit Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

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. Sofern Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Substanzen, welche die AUC um ca. das 2- bis 5-Fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Diltiazem wird empfohlen eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein")-Efflux-Transporters. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z.B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. **Jedoch sollte eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, nicht überschritten werden** (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in Lipid-senkenden Dosen (≥1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-Cholesterinspiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in Lipid-senkenden Dosen (≥1 g/Tag) oder niacinhaltigen Präparaten in Erwägung ziehen, sollten demzufolge eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung einer oder beider Einzelsubstanzen.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nicotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit lipidsenkenden Dosen (≥1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) generell 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.

Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z.B. Simvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin STADA® bei Patienten, welche Daptomycin einnehmen, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Konsultieren Sie die Fachinformation von Daptomycin, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z.B. Simvastatin) und weitere Handlungsempfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Myasthenia gravis und okuläre Myasthenie

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder okuläre Myasthenie auslösen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8). Simvastatin STADA® sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Norm-

wert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z.B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere, wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden. 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*).

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

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

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

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Interstitielle Lungenkrankheit
Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen, Tanner-Stadium II und darüber, sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach.

Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.

In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Veränderungen an der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstiger Bestandteil
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Simvastatin STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-Co-A Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z.B. CYP3A4) und/oder Transporterproteine (z.B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Simvastatin und/oder mögliche Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Wechselwirkungen mit Lipid-senkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können
Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten: Pharmakokinetische Wechselwirkungen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung. Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in Lipid-senkenden Dosen (≥1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der Tabelle auf Seite 5 zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Beta-Hydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Be-

Mit einem erhöhten Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen:

Interagierende Stoffe	Verordnungsempfehlungen
Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	**Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin ist kontraindiziert**
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Fusidinsäure	Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen
Palbociclib	gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen
Ribociclib	gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden
Niacin (Nicotinsäure) (≥1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Lomitapid	Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Daptomycin	Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin einnehmen, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).
Ticagrelor	Dosen von mehr als 40 mg Simvastatin pro Tag werden nicht empfohlen
Grapefruitsaft	Während der Behandlung mit Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden

handlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol
Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden selten Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin
Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit 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, vergrößert Ciclosporin die AUC der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Der Anstieg der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

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

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

Fusidinsäure
Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht geklärt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige mit Todesfolge). Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen.

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

Amiodaron
Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6% der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten.

Kalziumkanalblocker

- *Verapamil*
  Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
  In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP-3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.

- *Diltiazem*
  Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
  In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP-3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.

- *Amlodipin*
  Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

Lomitapid
Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwen-

dung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) unter Lomitapid eine Dosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.

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

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

BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistent Protein")-Inhibitoren
Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Niacin (Nicotinsäure)
Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in Lipid-senkenden Dosen (≥1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Nicotinsäure als Retardpräparat mit 20 mg Simvastatin zu einer mäßigen Erhöhung der AUC von Simvastatin und der Simvastatinsäure sowie der C_{max} der Simvastatinsäure-Plasmakonzentration.

Ticagrelor
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin erhöhte die C_{max} von Simvastatin um 81% und die AUC um 56% sowie die C_{max} der Simvastatinsäure um 64% und die AUC um 52% mit einigen einzelnen Erhöhungen um das 2- bis 3-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg pro Tag kann unerwünschte Reaktionen von Simvastatin hervorrufen und sollte gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg wird nicht empfohlen.

Grapefruitsaft
Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

Colchicin
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung betroffener Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

Daptomycin
Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z.B. Simvastatin) und Daptomycin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin
Da Rifampicin ein starker CYP3A4-Induktor ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose) zu einer Verringerung der Wirksamkeit 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 CYP3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Simvastatin ist in 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 prospektiv beobachteten Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation 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 Arteriosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung Lipid-senkender 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 werden kann (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unterwünschten Ereignisse, die im

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

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

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Schlaflosigkeit.
Nicht bekannt: Depressionen.

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie.
Sehr selten: Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens.
Nicht bekannt: Myasthenia gravis.

Augenerkrankungen
Selten: Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung.
Nicht bekannt: okuläre Myasthenie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Hepatitis/Ikterus.
Sehr selten: Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie.
Sehr selten: Lichenoide Arzneimittelexantheme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Myopathie* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe.

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

Sehr selten: Muskelriss.
Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur; immunvermittelte nekrotisierende Myopathie**.

** In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine autoimmunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne signifikante Entzündungen. Eine Besserung zeigt sich unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Gynäkomastie.
Nicht bekannt: Erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Asthenie.

Selten wurde über ein Hypersensitivitätssyndrom berichtet, welches mit folgenden Symptomen einhergehen kann: angioneurotisches Ödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen
Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ-GT) (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte alkalische Phosphatase, Anstieg der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhungen von HbA_{1c} und Nüchternglucosespiegel 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, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume,
- Störung der Sexualfunktion,
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

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

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Für eine Überdosierung gibt es keine spezifische Behandlung. In diesen Fällen sollte symptomatisch und supportiv behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lakton, in der Leber zur entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert, die ein potenter Inhibitor der HMG-

CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase) ist. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat, was einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins darstellt.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-C. 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 (VLDL-C) als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, was zu einer verminderten Produktion und zu einem verstärkten Abbau von LDL-C führt. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-C sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-C und LDL- zu HDL-C.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% (p < 0,0001). Simvastatin reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30% (p < 0,0001) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16% (p = 0,006). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25% (p < 0,0001), was einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30% (p < 0,0001) zugeschrieben werden kann. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21% (p = 0,0293). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenem Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20 – 40 mg/Tag (n = 2.221) oder Placebo (n = 2.223) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42% (absolute Risikoreduktion 3,5%) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität sowie im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden um 34%. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche sowie 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 der Behandlung von 80 mg Simvastatin mit der von 20 mg Simvastatin (mediane Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf wichtige vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: 20 mg Simvastatin (n = 1.553; 25,7%) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1.477; 24,5%); RR 0,94, 95% KI: 0,88 – 1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie 0,35 ± 0,01 mmol/l. Das Sicherheitsprofil war ebenfalls bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin ca. 1,0% und im Vergleich dazu bei Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02% betrug. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag 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 Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-C um 30, 38, 41 und 47%. In Studien zur gemischten Hypercholesterinämie führte die Behandlung von 40 und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyceride um 28 bzw. 33% (Placebo 2%) und zu mittleren Anstiegen von HDL-C um 13 bzw. 16% (Placebo 3%).

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinwert > 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 Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyceriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert 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 Placebo-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-Cholesterinwertes um 36,8% (Placebo: 1,1% Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und der mittleren Triglyceridwerte um 7,9% (Placebo: 3,2%) sowie zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte um 8,3% (Placebo: 3,6%). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der

Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption
Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten *First-pass*-Metabolismus in der Leber. Der hepatische Metabolismus hängt vom Blutfluss in der Leber ab. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Beta-Hydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten ca. 1 – 2 h nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

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

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

Elimination
Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 u. 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Beta-Hydroxysäure sowie 4 weitere aktive Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 h 13% der Radioaktivität im Urin und 60% in den Faeces wieder gefunden. Die in den Faeces gefundene Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach i.v.-Gabe des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten betrug seine HWZ ca. 1,9 h. 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.

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 Exposition von Simvastatinsäure, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E 321), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum (E 553b).
Filmüberzug: Hyprolose (E 463), Hypromellose (E 464), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung.

Originalpackung mit 30, 50, 98 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tel.: 06101 603-0
Fax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

69152.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. November 2012

10. Stand der Information

August 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin