Simvastatin „Interpharm“ 40 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Simvastatin „Interpharm“ 40 mg-Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 40 mg Filmtablette enthält 288,84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Simvastatin „Interpharm“ 20 mg-Filmtabletten

Bräunliche, ovale Filmtablette mit der Prägung „20“ auf der einen und „SST“ auf der anderen Seite.

Simvastatin „Interpharm“ 40 mg-Filmtabletten

Rote, ovale Filmtablette. Tablettenoberseite: Prägung „S“ auf der einen und „4“ auf der anderen Seite der Bruchrille; Tablettenunterseite: Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

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

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-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 entweder normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und zur kardioprotektiven Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 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 80 mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigen Dosis nicht erreicht haben, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potentiellen Risiken überwiegt (siehe 4.4 und 5.1)

Hypercholesterinämie

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg Simvastatin „Interpharm“/Tag, als Einmalgabe am Abend eingenommen. Simvastatin „Interpharm“ sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Kardiovaskuläre Prävention

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

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Simvastatin „Interpharm“ ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Simvastatin „Interpharm“ sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Fibrate 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 oder Diltiazem gleichzeitig mit Simvastatin „Interpharm“ einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5.).

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

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

Anwendung bei älteren Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)

Die empfohlenen Anfangsdosis beträgt bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner- Stadium 2 und höher und Mädchen, deren Menarche mindestens 1 Jahr zurückliegt, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie 10 mg einmal täglich am Abend. Kinder und Jugendliche müssen vor Einleitung der Therapie mit Simvastatin auf eine Standard-Diät zur Senkung des Cholesterins eingestellt sein; diese Diät muss während der Behandlung mit Simvastatin fortgeführt werden.

Die empfohlenen Dosierungen sind 10 – 40 mg/Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag. Die Dosierung erfolgt individuell entsprechend dem empfohlenen Therapieziel gemäß den Behandlungsempfehlungen für pädiatrische Patienten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Eine Anpassung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr erfolgen.

Die Erfahrungen mit Simvastain „Interpharm“ bei Kindern vor der Pubertät sind begrenzt.

Die Initialdosis von 10 mg kann mit Simvastatin „Interpharm“ 20 mg-Tabletten nicht erreicht werden, da diese Tabletten nicht zur Teilung in zwei gleichen Hälften produziert wurden.

Um eine Therapie mit Simvastatin beginnen zu können, muss daher ein für diese Dosierung geeignetes Präparat verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum- Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

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

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist dosisabhängig. In klinischen Studien, in denen die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen wurden, lag die Häufigkeit annähernd bei 0,03% unter 20 mg, bei 0,08% unter 40 mg und bei 0,61% unter 80 mg Simvastatin.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Behandlungsdauer 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 der Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1% (siehe 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosis im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die 80 mg Tagesdosis Simvastatin „Interpharm“ 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 „Verringerte Transportproteinfunktion“ 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) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5-7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.
Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

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

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

Im Behandlungsverlauf

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.
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 Rate am 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 sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

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

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatindosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fusidinsäure mit Statinen erhöht sein (siehe auch Abschnitt 4.5).
Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die kombinierte Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko dieser Arzneimittelkombination nicht überwiegt. Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten (außer 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 Fusidinsäure gegeben werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Wird die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Die
Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.
Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.
Die Kombination von Simvastatin in Dosen über 20 mg/Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Wird Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4 Inhibitor (Substanzen, welche die AUC ca. um das 2 – 5-Fache erhöhen) gegeben, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Maximaldosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).
Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung eines HMG-CoAHemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1g/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 Spiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf die kardiovaskuläre Situation beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bzw. Niacinhältigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen demzufolge den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich irgendwelcher subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder -schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis einer der Arzneimittel erhöht wird.
Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nikotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die 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“).
Selten wurde bei Patienten nach Markteinführung, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sollten während der Behandlung mit Simvastatin „Interpharm“ 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 „Interpharm“ 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 die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, Hyperglykämien verursachen. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.
Risiko-Patienten (Nüchtern-Glucose von 5.6 bis 6.9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Trigyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin wurde bei Patienten zwischen 10 und 17 Jahren und mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten Studie mit heranwachsenden Jungen (Tanner-Stadium II und höher) und Mädchen (mindestens ein 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 bei dieser Patientengruppe 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 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).

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. Patienten mit den seltenen erblichen Erkrankungen Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.
In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immun-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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe 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. In selten Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierten Dosen (≥ 1 g/Tag) im Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Verschreibung interagierender Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (weiter Informationen in Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4)

Wechselwirkungen mit Arzneimittel, die mit einem erhöhten Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse

assoziiert sind

Interagierende Substanzen	***Verschreibungsempfehlung***
Potente CYP3A4 Hemmer, wie z.B.: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteasen-Hemmer (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Simvastatin
Andere Fibrate (ausgenommen Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden
Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Fusidinsäure	Mit Simvastatin nicht empfohlen
Grapefruitsaft	Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Therapie 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 und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und 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 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).

Gemfibrozil

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

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 darf daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten.

Kalziumkanalblocker

Verapamil

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapramil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist.

Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.

Diltiazem

Das Risiko für eine Myopathie oder Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen 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 Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.

Amlodipin

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

Moderate CYP3A4 Inhibitoren

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben.

Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins

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

Niacin (Nikotinsäure)

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

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Fusidinsäure und Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Nach der Einnahme von Simvastatin wurde in Einzelfällen über Rhabdomyolyse berichtet. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Simvastatin ist zu erwägen. Ist eine gleichzeitige Gabe von Fusidinsäure und Simvastatin erforderlich, müssen die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Der Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit 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.

Colchizin

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

Rifampicin

Da Rifampicin ein potenter Induktor von CYP3A4 ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei 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 AUC für Simvastatin-Säure um 93% erniedrigt.

Wirkung 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 Pharmakokinetik von über CYP3A4 metabolisierte 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 mg - 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 Pati-

enten 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin „Interpharm“ 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 „Interpharm“ oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. Simvastatin „Interpharm“ darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin „Interpharm“ 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 Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, darf Simvastatin „Interpharm“ von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Simvastatin „Interpharm“ 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 der Einnahme von Simvastatin selten über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in großangelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitte 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 Test) betrug 0,21% (n = 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09% (n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (>1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund von Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Insomnie
Nicht bekannt: Depression
Erkrankungen des Nervensystems:
Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie
Sehr selten: Gedächtnisstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums:
Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhöe, 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 (s. 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%)
Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis einschließlich Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Nicht bekannt: erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Selten: Asthenie
Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: Angioödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.
Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei einigen Statinen berichtet:
– Schlafstörungen, einschließlich Albträume
– Sexuelle Dysfunktion
– Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker ≥ 5.6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Trigyceridwerte, Hypertonie) oder nicht.
Untersuchungen:
Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ-GT) (siehe Abschnitt 4.4 Wirkungen auf die Leber), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).
Erhöhungen von HbA1c und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin „Interpharm“ 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.
Kinder und Jugendliche (10-17 Jahre)
In einer Studie über 48 Wochen mit Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner- Stadium II und höher und Mädchen, deren Menarche mindestens 1 Jahr zurücklag) zwischen 10 und 17 mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (n=175) war das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der Gruppe, die mit Simvastatin behandelt wurde mit jenen der Placebogruppe vergleichbar. Die Langzeit-Wirkung auf die körperliche, geistige und die sexuelle Reifung ist nicht bekannt. Für eine Behandlungsdauer von mehr 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

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor.
Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer,
ATC-Code: C10A A01
Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins katalysiert.
Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL- Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.
Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit

Die Therapie 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 revaskularisierende Eingriffe um 16% (p = 0,006). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25% (p < 0,0001), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30% (p < 0,0001) beruht. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21% (p = 0,0293). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.
In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 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 Effectivness of Additional Reductions in Cholesterol an 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 Schlagafnfall 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 ± 0,01 mmol/l. Das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit Ausnahme der Häufigkeit von Myopathien, die bei Patienten mit Simvastatin 80 mg ca. 1,0% betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin 20 mg mit 0,02%. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien lag in den folgenden Jahren bei jeweils ca. 0,1%.

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie

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

Klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner-Staduim II oder höher und 76 Mädchen, deren Menarch mindestens 1 Jahr zurücklag) zwischen 10 und 17 Jahren (mittleres Alter 14,1 Jahre), mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (heFH) randomisiert und erhielten entweder Simvastatin oder Placebo über 24 Wochen (Basis-Studie). Um die Studie eingeschlossen zu werden, war ein LDL-Cholesterinwert zwischen 160 und 400 mg/dl erforderlich sowie ein LDL-Cholesterinwert von > 189 mg/dl bei mindestens einem Elternteil. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich am Abend) betrug 10 mg in den ersten 8 Wochen, 20 mg in den folgenden 8 Wochen und danach 40mg. In der 24-wöchigen Verlängerung, entschlossen sich 144 Patienten die Therapie fortzusetzen, die entweder Simvastatin oder Placebo erhielten.

Simvastatin senkte signifikant die Plasmaspiegel von LDL-Cgholesterin, Triglyceride und Apo B. Die Ergebnisse aus der Verlängerungsstudie waren nach 48 Wochen mit jenen der Basis-Studie vergleichbar. Nach 24 Behandlungswochen lag in der Gruppe mit Simvastatin 40mg der erreichte LDL-Cholesterinwert im Mittel bei 124,9 mg/dl (64,0 – 289,0 mg/dl) im Vergleich zu 207,8 mg/dl (128,0 – 334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit Dosierungen beginnend mit 10 mg, über 20 mg bis zu 40mg täglich, im Abstand von 8 Wochen), senkt Simvastatin das LDL-Cholesterin im Mittel um 36,8% (Placebo: 1,1% Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und die Trigyceridwerte um 7,9% (Placebo: 3,2%) und erhöhte die HDL-Cholesterinwerte im Mittel um 8,3% (Placebo: 3,6%). Der langfristige Nutzen von Simvastatin im Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis von über 40 mg wurde bei Kindern mit heFH nicht untersucht. Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Simvastatin in der Kindheit auf die Reduktion von Mortalität und Morbidität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden beim Erwachsenen erhoben. Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

Resorption

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

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

Verteilung

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

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten.

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Simvastatin 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 wurden, 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 in Form von Inhibitoren über den Urin ausgeschieden.

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

Spezielle Patientengruppen
Träger des SLCO1B1 Gens c.521T> C-Allel haben eine niedrigere OATP1B1 Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des hauptsächlich aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, liegt bei heterozygoten Trägern (CT), relativ zu der von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT), bei 120% des C-Allels und bei homozygoten (CC) Trägern bei 221%. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18%. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht die Gefahr einer erhöhten Exposition von Simvastatin, welches zu einem erhöhten Risiko für Rhabdomyolyse führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern:
Butylhydroxyanisol
Ascorbinsäure,
Citronensäure,
mikrokristalline
Zellulose,
vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat,
Lactose-Monohydrat
Filmüberzug:
Hydroxypropylcellulose,
Croscarmellose-Natrium,
Hypromellose,
Talk,
Titandioxid (E171),
Eisenoxid rot, gelb, schwarz (E172).

6.2 Inkompatibilitäten
Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackung, Packung mit 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Interpharm ProduktionsgmbH,
1160 Wien

8. Zulassungsnummer
1–25007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
15. Juli 2003 / 11. Februar 2009

10. Stand der Information
März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig