Simvastatin Aurobindo 80 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 80 mg Simvastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

1 Filmtablette enthält 560 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Rosa, kapselförmige und bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "A" auf der einen Seite und "04" auf der anderen Seite. Die Größe beträgt 18,8 mm x 8,8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie als Adjuvans zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsreduktion) allein nicht ausreichen.

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

Kardiovaskuläre Prävention

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete cholesterinsenkende Standarddiät befolgen, die er auch während der Therapie mit Simvastatin Aurobindo einhalten sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 – 20 mg/Tag, verabreicht als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden muss (um mehr als 45%), können mit einer Dosis von 20 – 40 mg/Tag 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 Dosis entweder 40 mg/Tag Simvastatin als Einzeldosis am Abend. Simvastatin Aurobindo sollte bei diesen Patienten als Adjuvans zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewendet werden oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

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

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von Simvastatin Aurobindo für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 bis 40 mg/Tag, verabreicht als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlicher Betätigung begonnen werden. Dosisanpassungen, falls erforderlich, sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

Simvastatin Aurobindo ist allein oder zusammen mit Gallensäure-Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Simvastatin sollte entweder > 2 Stunden vor oder > 4 Stunden nach der Einnahme eines Gallensäure-Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin Aurobindo 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 oder Diltiazem gleichzeitig mit Simvastatin Aurobindo einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sind Dosen über

10 mg/Tag sorgfältig abzuwägen und falls für notwendig erachtet mit Vorsicht anzuwenden.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene 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 Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Anpassung sollte in Intervallen von 4 Wochen oder mehr erfolgen.

Die Erfahrungen mit Simvastatin Aurobindo bei Kindern vor der Pubertät sind begrenzt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteasehemmer, (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitt 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 Aurobindo in Dosen von mehr als 40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktasehemmer ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche und einem Kreatinkinase (CK)-Wert über dem Zehnfachen der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) manifestiert. Gelegentlich äußert sich die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als Folge einer Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-hemmender Aktivität im Plasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. Gemäß den klinischen Studien aus einer Datenbank, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin Aurobindo behandelt wurden, davon 24.747 (etwa 60%) in Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren, betrug die Inzidenz für Myopathien etwa 0,03%, 0,08% bzw. 0,61% bei täglich 20, 40 bzw. 80 mg. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin Aurobindo pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien lag bei ca. 1,0% im Vergleich zu 0,02% bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0.1% (siehe 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin 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 wer-

den.

Reduzierte Funktion von Transporterproteinen

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 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-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

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

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die eine Therapie mit Simvastatin beginnen oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenz-Ausgangswert festzulegen, sollte in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn der CK-Spiegel gemessen werden:

- ältere Patienten (≥65 Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unkontrollierte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptome unter der Behandlung mit einem Statin oder Fibrat in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In derartigen Situationen ist das Risiko der Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen und eine klinische Überwachung zu empfehlen. Falls bei einem Patienten bereits früher eine Muskelerkrankung unter einem Fibrat oder Statin aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die CK-Spiegel vor Beginn der Behandlung deutlich erhöht sind (>5 x ULN), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

Während der Therapie

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Sind diese Spiegel ohne körperliche Anstrengung deutlich erhöht (>5 x ULN), ist die Therapie abzusetzen. Wenn schwere muskuläre Symptome auftreten und tägliche Beschwerden verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte <5 x ULN betragen. Bei Verdacht auf eine Myopathie aus irgendeinem anderen Grund 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-Spiegel auf normale Werte zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder die Therapie mit einem anderen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und unter engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Rate an Myopathien wurde bei Patienten beobachtet, die auf eine 80 mg-Dosierung eingestellt waren (siehe Abschnitt 5.1.) Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, da dies bei der Identifizierung von Myopathine 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 einem elektiven großen operativen Eingriff sowie bei Eintritt eines schweren klinischen oder chirurgischen Zustandes vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen zur Verringerung des durch Arzneimittelwechselwirkungen bedingten Myopathierisikos

(siehe auch Abschnitt 4.5)
Das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit starken Hemmern von CYP3A4 (wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteasehemmer, [z.B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, kann durch die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Lomitapid bei Patienten mit HoFH erhöht sein.
Was die CYP3A4-Hemmer betrifft, ist daher eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteasehemmern, [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 einer systemischen Gabe von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung gegeben werden. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche die Kombination von Fusidinsäure und Simvastatin erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.
Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.
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 unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.
Die kombinierte Anwendung von Simvastatin in Dosen von mehr als 20 mg pro Tag mit Amiodaron Amlodipin, Verapamil, Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Simvastatin in höheren Dosen als 40 mg täglich und Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
Patienten, 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).
Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung eines HMGCoA-Hemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥1g/Tag) in Verbindung. Da jedes dieser Arzneimittel bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen kann.
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 (≥1g/Tag) bzw. Niacinhältigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, müssen den möglichen Nutzen sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abwägen und die Patienten hinsichtlich irgendwelcher subjektiver und objektiver Symptome wie Muskelschmerzen, -ziehen oder –schwäche sorgfältig überwachen, insbesondere während der ersten Behandlungsmonate und wenn die Dosis einer der Arzneimittel erhöht wird.
Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24% im Vergleich zu 1,24% bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nikotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser

klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien kam es bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, zu anhaltenden Erhöhungen (auf >3 x ULN) der Serumtransaminasen. Wurde bei diesen Patienten die Behandlung mit Simvastatin unterbrochen oder beendet, gingen die Transaminasenwerte im Allgemeinen wieder langsam auf die Ausgangswerte zurück.
Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und danach, falls klinisch indiziert, Leberfunktionstests durchzuführen. Bei Patienten, bei denen die Dosis auf 80 mg erhöht wird, sollten die Leberfunktionswerte zusätzlich vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach der Dosiserhöhung auf 80 mg und anschließend regelmäßig (z.B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr bestimmt werden. Besonders ist auf diejenigen Patienten zu achten, bei denen die Serumtransaminasenwerte ansteigen; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenwerte auf eine Progression hindeuten und insbesondere, wenn sie auf 3 x ULN 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 Aurobindo 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 Aurobindo nicht fortgesetzt werden.
Das Arzneimittel ist bei Patienten, die erhebliche Mengen Alkohol konsumieren, mit Vorsicht anzuwenden.
Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serumtransaminasen (<3 x ULN) berichtet. Diese Veränderungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von irgendwelchen Symptomen begleitet und erforderten keinen Abbruch der Therapie.

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, der 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/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen, einschließlich Simvastatin, wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen 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 Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin wurde bei Patienten zwischen 10 und 17 Jahren und mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie in einer kontrollierten Studien 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 in 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 die sexuelle Reifung ist nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen können

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während der gleichzeitigen Gabe von Fibraten erhöht. Außerdem besteht eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten unter "Pharmakokinetische Wechselwirkungen" sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Es gibt keine Hinweise, dass bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine ausreichenden Daten zu Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik zur Verfügung. In seltenen Fällen standen Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Einnahme von Simvastatin und Niacin in lipidmodifizierenden Dosen (≥1 g/Tag) im Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Empfehlungen für die Verordnung bei Anwendung von interagierenden Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text beschrieben; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen, die mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse verbunden sind	
Interagierende Arzneimittel	***Empfehlungen für die Verordnung***
Starke CYP3A4-Hemmer: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteasehemmer (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	***Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin kontraindiziert***
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Fusidinsäure	Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.
Grapefruitsaft	Grapefruitsaft ist bei Einnahme von Simvastatin zu vermeiden

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen durch CYP3A4

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Starke Hemmer von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der HMG-CoA-Reduktase-hemmenden Aktivität im Plasma während der Behandlung mit Simvastatin. Zu diesen Hemmern zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteasehemmer [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 gegenüber Simvastatinsäure (der aktive Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin verursachte eine 11-fache Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure.

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, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher 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 Behandlungsdauer 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, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

Danazol

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist 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 vergrößert die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise durch Hemmung des Glukuronidierungsweges (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 beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist Simvastatin während der Behandlung mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Amiodaron

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron mit 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.

Kalziumkanalblocker Verapamil

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer Pharmakokinetik-Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei einer Kombination mit Verapamil.

Diltiazem

Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Gabe von Diltiazem zu einer 2,7-fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, was vermutlich auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Daher sollte die Dosis von Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Diltiazem erhalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Amlodipin

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig 80 mg Simvastatin erhielten, besteht ein erhöhtes Risiko für Myopathien. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu einer ca. 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit

Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei einer Kombination mit Amlodipin.

Lomitapid

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit 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).

Niacin (Nikotinsäure)

Seltenen standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung von Simvasta-

tin und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (7 1 g/Tag) in Verbindung. In einer pharmakokinetischen Studie ergab die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 g Nikotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Simvastatin 20 mg eine moderate Erhöhung der Fläche unter der Kurve (AUC) von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der Cmax der Plasmakonzentrationen von Simvastatinsäure.

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 7-fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenfalls zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft ist daher während der Behandlung mit Simvastatin zu vermeiden.

Colchicin

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

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor des P450 3A4 ist, kann bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei Behandlung einer Tuberkulose) ein Wirksamkeitsverlust von Simvastatin auftreten. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93% erniedrigt.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

Orale Antikoagulanzien

In zwei klinischen Studien, eine mit gesunden Probanden und eine mit Patienten mit Hypercholesterinämie, führten 20 – 40 mg Simvastatin pro Tag zu einer mäßigen Verstärkung der Wirkung von Antikoagulanzien vom Cumarintyp. Die Prothrombinzeit, angegeben als International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich in der Studie mit den Probanden von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 und in der Studie mit den Patienten von 2,6 auf 3,4. INR-Erhöhungen wurden in sehr seltenen Fällen berichtet. Bei Patienten, die Antikoagulanzien vom Cumarintyp einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Behandlung mit Simvastatin und ausreichend häufig während der frühen Therapie bestimmt werden, um sicherzugehen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Wenn eine stabile Prothrombinzeit festgestellt wurde, kann die Prothrombinzeit anschließend in Zeitabständen kontrolliert werden, die üblicherweise für Patienten unter Antikoagulanzien vom Cumarintyp empfohlen werden. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte das gleiche Vorgehen wiederholt werden. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnahmen, führte Simvastatin nicht zu Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin Aurobindo 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 bei Schwangeren durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition gegenüber HMG-CoA-Reduktasehemmern vor. Bei einer Analyse von etwa 200 prospektiv untersuchten Schwangerschaften, die im ersten Trimenon Simvastatin oder einem eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ausgesetzt waren, war jedoch die Inzidenz kongenitaler Anomalien mit der vergleichbar, die in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wird. Diese Anzahl der Schwangerschaften war statistisch ausreichend, um eine 2,5-fache oder größere Zunahme kongenitaler Anomalien im Vergleich zur Hintergrundinzidenz auszuschließen.

Obwohl es keine Hinweise gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmer eingenommen haben, von der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel von Mevanolat senken, das ein Vorläufer der Biosynthese von Cholesterin ist. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, hat eine Unterbrechung der Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln während einer Schwangerschaft kaum Auswirkungen auf das, mit einer primären Hypercholesterienämie verbundene Langzeitrisiko. Simvastatin Aurobindo darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin Aurobindo muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übertreten und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen, dürfen Frauen, die Simvastatin Aurobindo einnehmen, nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Simvastatin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen. Bei dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien einschließlich der Heart Protection Study (HPS) und der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten (siehe Abschnitt 5.1) eingestuft. In der HPS-Studie wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Myalgie und Anstiege der Serumtransaminasen und des CK-Wertes erfasst. In der 4S-Studie wurden alle unten aufgeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Bei Inzidenzraten, die in diesen Studien unter Simvastatin geringer oder ähnlich waren wie die unter Plazebo, sowie bei Spontanberichten von Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang mit der Therapie wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen als "selten" eingestuft.

In der HPS-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin pro Tag (n = 10.269) oder Plazebo (n = 10.267) erhielten, waren die Sicherheitsprofile der mit 40 mg Simvastatin und der mit Plazebo behandelten Patienten über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar (4,8% bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1% bei den mit Plazebo behandelten Patienten). Die Inzidenz der Myopathie war bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten <0,1%. Erhöhte Transaminasen (>3 x ULN, bestätigt durch eine Wiederholung des Tests) traten bei 0,21% (n = 21) der mit 40 mg Simvastatin und bei 0,09% (n = 9) der mit Plazebo behandelten Patienten auf.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt angeordnet:

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	(auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Gedächtnisstörungen

Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen:

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankungen (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 Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur - 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).

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur

Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese

Nicht bekannt: erektiler Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Überempfindlichkeitssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: Angioödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte BSG, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensibilität, Fieber, Hitzewallung, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ-GT) (siehe Abschnitt 4.4 Wirkungen auf die Leber), Erhöhungen 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 Aurobindo 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.
Folgende weitere Nebenwirkungen wurden unter einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, 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 Plazebo-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 über 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
Bisher wurden einige Fälle einer Überdosierung berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Alle Patienten erholten sich ohne Folgen. Für eine Überdosierung gibt es keine spezifische Therapie. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10A A01
Wirkmechanismus
Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zu der entsprechenden aktiven Betahydroxysäure hydrolysiert, die ein starker Hemmer der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase) ist. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevanolat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.
Simvastatin senkt nachweislich sowohl normale als auch erhöhte LDL-C-Konzentrationen. LDL wird aus Lipoprotein sehr geringer Dichte (very low density lipoprotein, VLDL) gebildet und überwiegend durch die hohe Affinität zum LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Reduktion der Konzentration des VLDL-Cholesterins (VLDL-C) als auch auf einer Induktion der LDL-Rezeptoren, was zu einer verminderten Bildung und einem verstärkten Abbau von LDL-C führt. Apolipoprotein B nimmt unter der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Darüber hinaus bewirkt Simvastatin einen mäßigen Anstieg von HDL-C und eine Abnahme der Plasmatriglyzeride. Als Folge dieser Veränderungen kommt es zu einer Abnahme der Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und von LDL- zu HDL-Cholesterin.
Hohes Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit
In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen einer Therapie mit Simvastatin an 20.536 Patienten (40 – 80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie sowie mit koronarer Herzkrankheit, anderen arteriellen Verschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie wurden 10.269 Patienten mit 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten mit Plazebo über einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren behandelt. Vor Studienbeginn hatten 6.793 Patienten (33%) LDL-C-Werte unter 116 mg/dl, 5.063 (25%) Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl und 8.680 (42%) Werte über 135 mg/dl.
Die Therapie mit 40 mg Simvastatin pro Tag reduzierte das Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Plazebo signifikant (1.328 [12,9%] bei den mit Simvastatin behandelten Patienten versus 1.507 [14,7%] bei den Patienten unter Plazebo; p = 0,0003), was auf eine Reduktion der koronaren Todesrate um 18% zurückzuführen war (587 [5,7%] versus 707 [6,9%]; p = 0,0005; absolute Risikoreduktion 1,2%). Die Senkung der nicht kardiovaskulären Todesfälle war nicht statistisch signifikant. Simvastatin senkte auch das Risiko schwerer koro-

narer Ereignisse (zusammengesetzter Endpunkt aus nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% (p <0,0001). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen (einschließlich Bypass-OP oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) sowie von peripheren und anderen nicht koronaren Revaskulisierungsmaßnahmen um 30% (p <0,0001) bzw. um 16% (p = 0,006). Das Schlaganfallrisiko wurde durch Simvastatin um 25% (p <0,0001) gesenkt, was der Senkung des Risikos ischämischer Schlaganfälle um 30% (p <0,0001) zuzuschreiben war. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko der Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer Revaskularisierungsmaßnahmen (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputationen der unteren Extremitäten oder Beinulzera um 21% (p = 0,0293). Die anteilige Reduktion der Ereignisrate war in jeder untersuchten Subgruppe ähnlich, d.h. bei Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, bei Männern und Frauen, bei Patienten über oder unter 70 Jahren bei Studienbeginn sowie mit und ohne Hypertonie und namentlich auch bei Patienten mit LDL-Cholesterin-Werten unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.
In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde die Wirkung einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Ausgangswerten des Gesamtcholesterins von 212 bis 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) für eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder mit 20 bis 40 mg Simvastatin pro Tag (n = 2.221) oder Plazebo (n = 2.223) behandelt. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42% reduziert (absolute Risikoreduktion 3,5%). Außerdem verringerte Simvastatin das Risiko, schwerwiegende koronare Ereignisse (KHK-Tod plus im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden, um 34%. Darüber hinaus reduzierte Simvastatin das Risiko tödlicher oder nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken) um 28%. Bei der nicht kardiovaskulären Mortalität ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.
Die Studie "Study of the Effectivness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)" verglich die Wirkung einer Behandlung mit Simvastatin Aurobindo 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 Aurobindo 20 mg (n=1.553; 25,7%) vs Simvastatin Aurobindo 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 Aurobindo 80 mg ca. 1,0% betrug im Vergleich zu Patienten mit Simvastatin Aurobindo 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 kombinierte Hypercholesterinämie

In Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von 10, 20, 40 und 80 mg Simvastatin pro Tag an Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen wurden, betrugen die mittleren Abnahmen von LDL-C 30, 38, 41 bzw. 47%. In Studien an Patienten mit kombinierter Hypercholesterinämie, die 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhielten, lagen die mittleren Abnahmen der Triglyzeride bei 28% bzw. 33% (Plazebo 2%) und die mittleren Anstiege von HDL-C bei 13% bzw. 16% (Plazebo 3%).

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner Stadium II oder höher und 76 Mädchen, deren Menarche 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 in 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 40 mg. In der 24-wöchigen Verlängerung, entschlossen sich 144 Patienten die Therapie fortzusetzen, die entweder 40 mg Simvastatin oder Placebo erhielten.
Simvastatin Aurobindo senkte signifikant die Plasmaspiegel von LDL-Cholesterin, Triglyzeride und Apo B. Die Ergebnisse aus der Verlängerungsstudie waren nach 48 Wochen mit jenen aus der Basis-Studie vergleichbar. Nach 24 Behandlungswochen lag in der Gruppe mit Simvastatin Aurobindo 40 mg der erreichte LDL-Cholesterinwert im Mittel bei 124,9 mg/dl (Bereich: 64,0-289,0 mg/dl) im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Bereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebo-Gruppe.
Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit Dosierungen beginnend mit 10 mg, über 20 mg bis zu 40 mg täglich, im Abstand von 8 Wochen), senkte Simvastatin Aurobindo das LDL-Cholesterin im Mitttel um 36,8% (Placebo: 1,1% Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und die Triglyceri-

dwerte im Mittel um 7,9% (Placebo: 3,2%) und erhöhte die HDL-Cholesterinwerte im Mittel um 8,3% (Placebo: 3,6%). Der langfristige Nutzen von Simvastatin Aurobindo im Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH ist nicht bekannt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis über 40 mg täglich wurde bei Kindern mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie 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 ist ein inaktives Lacton, das in vivo schnell zu der entsprechenden Betahydroxysäure, einem starkem Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert wird. Die Hydrolyse findet überwiegend in der Leber statt; im humanen Plasma verläuft sie sehr langsam.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen erhoben. Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen sind nicht verfügbar.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem extensiven First-pass-Effekt in der Leber, der von der Durchblutung der Leber abhängig ist. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure im systemischen Kreislauf betrug nach oraler Gabe von Simvastatin weniger als 5% der Dosis. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Hemmers wird etwa 1 – 2 Stunden nach Gabe von Simvastatin erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption.
Pharmakokinetische Untersuchungen von Einzel- und Mehrfachgaben von Simvastatin ergaben, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Kumulation führt.

Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind zu >95% an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin im humanen Plasma sind die Betahydroxysäure sowie vier weitere aktive Metaboliten. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Simvastatin an Menschen wurden innerhalb von 96 Stunden 13% der Radioaktivität im Urin und 60% in den Fäzes wiedergefunden. Die in den Fäzes wiedergefundene Menge entspricht den über die Galle ausgeschiedenen resorbierten Anteilen des Arzneimittels sowie dem nicht resorbierten Arzneimittel. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit im Mittel 1,9 Stunden. Nur durchschnittlich 0,3% der intravenösen Dosis wurden im Urin als Hemmer ausgeschieden.
Simvastatin wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.

Besondere Zielgruppen

SLCO1B1 Polymorphismus
Träger des c.521T>C Allels des SLC01B1 Gens haben eine niedrigere OAT1B1 Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120% bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allel und 221% bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf die von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT).
Das C Allel hat eine Häufigkeit von 18% in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Simvastatinexposition, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine anderen Gefahren für den Menschen erkennen als jene, die aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten sein könnten. Bei Ratten und Kaninchen führte Simvastatin in maximal tolerierten Dosen nicht zu fetalen Missbildungen und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Butylhydroxyanisol (E 320)
Ascorbinsäure (E 300)
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Mikrokristalline Cellulose (E460a)
Vorverkleisterte Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E 470B)

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Titandioxid (E 171)

Talkum (E 553b)
Rotes Eisenoxid (E 172)

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

Die Tabletten sind in PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Tabletten verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

1–28157

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. April 2009

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.