Simvastatin +pharma 40 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

298 mg wasserfreie Lactose/Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, oblonge, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „40“ auf der gekerbten Seite und der Prägung „SVT“ auf der anderen Seite.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen 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 (HoFH), begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL (low density lipoprotein) -Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte 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

Dosierung

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

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

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

Kardiovaskuläre Prävention

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

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sind Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig abzuwägen und gegebenenfalls mit Vorsicht zu verordnen.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium 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 bei Kindern vor der Pubertät sind begrenzt.
Art der Anwendung
Simvastatin ist zum Einnehmen. Simvastatin kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Myopathie/Rhabdomyolyse
Wie auch andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verursacht Simvastatin gelegentlich eine
Myopathie, die sich mit Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (über dem 10-fachen des oberen Normwerts) manifestiert. Manchmal zeigt sich die Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko für eine Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. Gemäß den klinischen Studien aus einer Datenbank, in denen 41.413 Patienten mit Simvastatin behandelt wurden, davon 24.747 (etwa 60%) in Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren, betrug die Inzidenz für Myopathien etwa 0,03%, 0,08% bzw. 0,61% bei täglich 20, 40 bzw. 80 mg. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht, und einige interagierende Arzneimittel waren ausgeschlossen.
In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (durchschnittliche Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Häufigkeit von Myopathien lag bei ca. 1,0% im Vergleich zu 0,02% bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Häufigkeit von Myopathien in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1% (siehe 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 Simvastatin Tagesdosis nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten, die 80 mg Simvastatin als Tagesdosis einnehmen und zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Simvastatin Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter „Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen" sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).
Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht-chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05% im Vergleich zu 0,24% bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Simvastatin nur mit Vorsicht asiatischen Patienten verordnet und in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

Verminderte Funktion von Transportproteinen
Eine verminderte Funktion des hepatischen OATP-Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind.
Patienten, die das Allel c.521T>C des SLCO1B1-Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1- Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1%. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5% liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Das Fehlen dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie dennoch auftreten kann.
Messungen der Kreatinkinase (CK)
Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Sind die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht (über dem 5-fachen des oberen Normwerts), ist die Messung nach 5-7 Tagen zu wiederholen, um die Ergebnisse zu bestätigen.
Vor Beginn der Therapie
Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Dosis von Simvastatin erhöht wird, sind über das Risiko einer Myopathie aufzuklären und darüber zu informieren, dass sie unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitteilen sollen.
Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, ist in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung der CK durchzuführen:
- ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen Krankengeschichte oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Fällen werden eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Behandlung und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Bei Patienten, bei denen bereits eine Muskelerkrankung unter einer Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, ist die Behandlung mit einer anderen Substanz aus dieser Klasse nur mit Vorsicht zu beginnen. Sind bereits die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht (über dem 5-fachen des oberen Normwerts), darf die Therapie nicht begonnen werden.
Während der Behandlung
Treten während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auf, sind die CK-Werte zu bestimmen. Sind die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht (über dem 5-fachen des oberen Normwerts), ist die Therapie zu beenden. Ist die muskuläre Symptomatik schwerwiegend und verursacht tägliche Beeinträchtigungen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen, auch wenn die CK-Werte unter dem 5-fachen des oberen Normwerts liegen. Auch bei Verdacht auf eine Myopathie anderer Ursache ist die Therapie zu beenden.
In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. (siehe Abschnitt 4.8)
Wenn die Symptome verschwinden und sich die CK-Werte normalisieren, kann erneut eine Behandlung mit diesem Statin oder einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.
Eine erhöhte Rate an Myopathien wurde bei Patienten beobachtet, die auf eine 80 mg-Dosierung eingestellt waren (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, da dies bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein kann.
Damit ist jedoch keine Sicherheit verbunden, dass eine solche Überwachung eine Myopathie verhindert.
Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor größeren geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. notwendigen chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.
Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

(siehe auch Abschnitt 4.5)
Das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol.
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit HoFH kann dieses Risiko durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein.
Folglich ist in Bezug auf CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-fache oder mehr erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Behandlung mit Simvastatin zu vermeiden.
Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten mit Ausnahme von Fenofibrat nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Bei der Verschreibung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht geboten, da jedes dieser Arzneimittel bei alleiniger Gabe eine Myopathie verursachen kann.
Simvastatin darf nicht zusammen mit 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 sind darüber zu informieren, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.
Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Sollte in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig sein, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, darf eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.
Die Kombination von Simvastatin in Dosen über 20 mg/Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem ist zu vermeiden. Bei Patienten mit HoFH ist eine gemeinsame Anwendung von Simvastatin in höheren Dosen als 40 mg täglich und Lomitapid kontraindiziert (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. 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-CoA-Hemmers und Niacin (Nikotinsäure) in lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) in Verbindung. Die alleinige Gabe jedes dieser Arzneimittel kann bereits eine Myopathie verursachen.
Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-C 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 eines 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 klini-

schen 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 wurden persistierende Erhöhungen (über dem 3-fachen des oberen Normwerts) der Serum-Transaminasen bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Anwendung von Simvastatin bei diesen Patienten fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte.
Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach immer dann, wenn sie klinisch angezeigt sind. Patienten, deren Dosis auf 80 mg titriert wird, sind zusätzlich vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z.B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahrs zu testen. Besondere Aufmerksamkeit ist auf Patienten zu richten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln. Bei diesen Patienten sind die Messungen umgehend zu wiederholen und häufiger durchzuführen. Schreiten die Transaminasenerhöhungen weiter fort, insbesondere bis zum 3-fachen des oberen Normwerts, und persistieren, ist Simvastatin abzusetzen. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter „Myopathie/Rhabdomyolyse").
Selten wurde bei Patienten nach Markteinführung, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sollten während der Behandlung mit Simvastatin schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Simvastatin nicht fortgesetzt werden.
Das Arzneimittel ist mit Vorsicht bei Patienten zu verabreichen, die Alkohol in erheblichen Mengen zu sich nehmen.
Wie auch bei anderen Lipidsenkern wurde während der Therapie mit Simvastatin über mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen (unter dem 3-fachen des oberen Normwerts) berichtet. Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von Symptomen begleitet, so dass ein Abbruch der Therapie nicht erforderlich war.

Diabetes mellitus

Es liegen Hinweise vor, dass Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine gängige Diabetesbehandlung erfordern. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.
Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Unter einigen Statinen einschließlich Simvastatin wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, insbesondere bei einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Bestehende Anzeichen können Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Falls bei einem Patienten der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, ist die Statin-Therapie abzubrechen.

Kinder und Jugendliche

Die 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 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 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von mehr als 48 Wochen nicht untersucht und die Langzeitwirkung 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galaktoseintoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Das Risiko für eine Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, ist während einer gleichzeitigen Verabreichung mit Fibraten erhöht. Außerdem kommt es mit Gemfibrozil zu einer pharmakokinetischen Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten „Pharmakokinetische Wechselwirkungen“ sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Es gibt keine Anzeichen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat das Risiko für Myopathien über die Summe der jeweiligen Risiken der Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zur Pharmakovigilanz oder 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

Empfehlungen zur Verschreibung interagierender Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (weitere Informationen werden in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 angeführt).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die mit einem erhöhten Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind

Interagierende Substanzen	***Verschreibungsempfehlung***
Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Simvastatin
Andere Fibrate (ausgenommen Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden
Fusidinsäure	Mit Simvastatin nicht empfohlen.
Niacin (Nikotinsäure) (≥ 1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden
Lomitapid	Bei Patienten mit HoFH darf eine Tagesdosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.
Grapefruitsaft	Der Genuss von Grapefruitsaft ist während der Therapie mit Simvastatin zu vermeiden

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Hemmer von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin.

Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10-fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer 11-fachen Erhöhung der Exposition mit wirksamer Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV- Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist kontraindiziert

(siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-fache oder mehr erhöhen) unvermeidbar, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines anderen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist geboten, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe 4.2 und 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporin

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

Danazol

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

Gemfibrozil

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

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegel beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

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

Amiodaron

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

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 2,3- fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4- Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil behandelt werden, nicht überschreiten.

– Diltiazem

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

In einer Pharmakokinetik-Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7- fachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4- Hemmung zurückzuführen ist.

Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Diltiazem behandelt werden, nicht überschreiten.

– Amlodipin

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

Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Patienten, die gleichzeitig mit Amlodipin behandelt werden, nicht überschreiten.

Lomitapid

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit HoFH eine Dosis von Simvastatin 40 mg nicht überschritten werden, sofern diese gleichzeitig Lomitapid erhalten.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

Inhibitoren des OATP1B1-Transportproteins

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

Niacin (Nikotinsäure)

Selten standen Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit der gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin und Niacin (Nikotinsäure) 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 20 mg Simvastatin eine moderate Erhöhung der Fläche unter der Kurve (AUC) von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der C_{max} der Plasmakonzentration von Simvastatinsäure.

Grapefruitsaft

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

Colchizin

Es liegen Berichte über Myopathie und Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Colchizin und Simvastatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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 Behandlung einer Tuberkulose), die gleichzeitig Simvastatin anwenden, zu einem Wirkungsverlust von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure 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, von denen die eine mit Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ. Die Prothrombinzeit, angegeben als International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Sehr selten wurde über Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher ist bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in kürzeren Abständen zu bestimmen, um sicher zu stellen, dass keine signifikanten Veränderungen der Prothrombinzeit auftreten. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter einer Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, ist dieselbe Vorgehensweise einzuhalten. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Selten wurde über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. 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 gegenüber der Gesamtpopulation kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine 2,5-fache oder höhere Zunahme kongenitaler Anomalien im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation zu erwartenden Häufigkeit auszuschließen.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen, strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus den Spiegel der Mevalonsäure senken, die als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, hat eine Unterbrechung der Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln während einer Schwangerschaft kaum Auswirkungen auf das mit einer primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko.

Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden, oder bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Kategorisierung der Häufigkeiten der nachfolgend angeführten Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurde, erfolgte anhand einer Bewertung ihrer Inzidenzraten in großangelegten, Placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien, die HPS und 4S mit jeweils 20.536 bzw. 4.444 Patienten einschlossen (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert sowie Fälle von Myalgien, Erhöhungen der Werte der Serum-Transaminasen und der CK. In 4S wurden alle unten angeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Waren in diesen Studien die Inzidenzraten für Simvastatin gleich mit oder geringer als jene von Placebo und lagen ähnliche unerwünschte Spontanberichte vor, bei denen ein Kausalzusammenhang anzunehmen war, wurden diese Nebenwirkungen unter „selten“ kategorisiert.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), in der 20.536 Patienten entweder mit 40 mg Simvastatin/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, war das Sicherheitsprofil zwischen den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und jenen, die Placebo erhielten, über die durchschnittliche Studiendauer von 5 Jahren vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren ebenfalls vergleichbar (4,8% der Patienten, die mit Simvastatin behandelt wurden vs. 5,1% der Patienten, die Placebo erhielten). Die Inzidenz der Myopathien lag unter 0,1% bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten. Erhöhungen der Transaminasen (mehr als das 3-fache des oberen Normwerts; durch Wiederholung des Tests bestätigt) traten bei 0,21% (n = 21) der Patienten auf, die 40 mg Simvastatin erhielten, verglichen mit 0,09% (n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig (> 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100),
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Schlaflosigkeit
Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie
Sehr selten: Gedächtnisstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis/Ikterus
Sehr selten: Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

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

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis einschließlich Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einigen der folgenden Symptome einherging: Angioödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Lichtüberempfindlichkeit, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Serum-Transaminasen (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gammaglutamyltransferase) (siehe Abschnitt 4.4 Wirkungen auf die Leber), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, erhöhte CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhungen von HbA1c und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z.B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörung, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Über folgende zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei einigen Statinen berichtet:

– Schlafstörungen, einschließlich Albträume
– sexuelle Dysfunktion
– Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Glukose ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeride, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie über 48 Wochen mit Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und höher und Mädchen, deren Menarche mindestens 1 Jahr zurück lag) zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der Gruppe, die mit Simvastatin behandelt wurde, mit jenem der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Langzeitwirkung auf die körperliche, geistige und die sexuelle Reifung ist nicht bekannt. Für eine Behandlung länger als 1 Jahr liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien,
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555-36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bis heute wurde über wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Es gibt keine spezifische Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin.

Die Behandlung erfolgt symptomorientiert und mittels unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Nach Einnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Diese ist ein potenter Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy- 3-methylglutaryl-Coenzym A). Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und geschwindig-

keitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.
Simvastatin senkt erwiesenermaßen sowohl normale als auch erhöhte Werte von LDL-Cholesterin. 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, wodurch es zu einer verminderten Produktion und einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin kommt. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt während der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt außerdem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Wirkungen einer Behandlung mit Simvastatin wurden in der Heart Protection Study (HPS) an
20.536 Patienten (40-80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. Über eine durchschnittliche Studiendauer von 5 Jahren wurden in dieser Studie 10.269 Patienten mit 40 mg Simvastatin/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn hatten 6.793 (33%) Patienten LDL- Cholesterinwerte unter 116 mg/dl, 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl, und 8.680 (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.
Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit 40 mg Simvastatin/Tag das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1.328 [12,9%] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 [14,7%] Patienten unter Placebo; p= 0,0003), bedingt durch eine Reduktion der KHK-Mortalität um 18% (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%]; p = 0,0005; absolute Risikoreduktion von 1,2%). Die Senkung der Mortalitätsrate mit nicht kardiovaskulärer Ursache war statistisch nicht signifikant.
Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt der Fälle von nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% (p < 0,0001).
Simvastatin reduzierte die Zahl erforderlicher gefäßchirurgischer Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-Operationen oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30% (p < 0,0001) bzw. erforderlicher peripherer und anderer nicht koronarer revaskularisierender Eingriffe um 16% (p = 0,006). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25% (p < 0,0001), bedingt durch eine Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30% (p < 0,0001). Zusätzlich senkte Simvastatin in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes 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 in allen Patienten-Untergruppen vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, Patienten, die bei Studienbeginn unter oder über 70 Jahre alt waren, mit und ohne Hypertonie, und vor allem bei Patienten mit Ausgangswerten von LDL- Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.
Die Wirkung einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität wurde in der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Ausgangswerten von Gesamtcholesterin von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht.
Über eine mediane Behandlungsdauer von 5,4 Jahren wurden in dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenem Myokardinfarkt (MI), mit einer Diät, Standardtherapie und entweder mit Simvastatin 20-40 mg/Tag (n = 2.221) oder Placebo (n = 2.223) behandelt. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko für Tod durch KHK wurde um 42% (absolute Risikoreduktion 3,5%) reduziert. Simvastatin verminderte außerdem das Risiko für ein schwerwiegendes koronares Ereignis (Tod bedingt durch KHK oder ein im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) um 34%. Weiters reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall 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 Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Eingriffe zur Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte.
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: Simvastatin 20 mg (n=1.553; 25,7%) vs Simvastatin 80 mg (n=1.477; 24,5%); RR, 094; 95% KI: 0,88- 1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte betrug zwischen beiden Gruppen im Verlauf der Studie 0,35 ± 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 Myopathie-

fälle 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 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg pro Tag mit Patienten mit Hypercholesterinämie betrugen die mittleren Senkungen von LDL- Cholesterin 30%, 38%, 41% bzw. 47%. In Studien mit Patienten mit gemischter Hypercholesterinämie, die 40 mg und 80 mg Simvastatin erhielten, betrugen die mittlere Senkung der Triglyzeride 28% bzw. 33% (Placebo 2%) und der mittlere Anstieg von HDL-Cholesterin 13% bzw. 16% (Placebo 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 senkte signifikant die Plasmaspiegel von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden 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 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 das LDL-Cholesterin im Mittel um 36,8% (Placebo: 1,1% Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und die Triglyzeridwerte 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 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, 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 bei Erwachsenen erhoben. Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen sind nicht verfügbar.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Die Extraktion in der Leber ist vom hepatischen Blutfluss abhängig. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach oraler Gabe von Simvastatin betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Die maximalen Plasmakonzentrationen der aktiven Inhibitoren wurden ca. 1-2 Stunden nach der Verabreichung von Simvastatin erreicht. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption.

Die Pharmakokinetik nach Einfach- oder Mehrfach-Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seinem aktiven Metaboliten beträgt beim Menschen mehr als 95%.

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 durch den Transporter OATP1Bl in die Hepatozyten aufgenommen.

Besondere Patientengruppen

SLCO1B1 Polymorphismus

Träger des c.521T>C Allels des SLC01B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1 Aktivität. Die durchschnitt-

liche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120% bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allel und 221% bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf jene von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT). Das C-Allel hat eine Häufigkeit von 18% in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Exposition von Simvastatinsäure, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Wasserfreie Lactose;
mikrokristalline Cellulose;
vorverkleisterte Stärke;
Butylhydroxyanisol (E 320);
Magnesiumstearat;
Talkum.

Tablettenüberzug:
Hydroxypropylcellulose;
Hypromellose;
Talkum;
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel (PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung) zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–27160

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. August 2007 / 18. Februar 2014

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.