Simvastatin Actavis 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette 20 mg enthält 20 mg Simvastatin.
Jede Tablette enthält 131,46 mg Lactose-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Simvastatin Actavis 20 mg ist eine hellbraune, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchrille.

Simvastatin Actavis 40 mg ist eine ziegelrote, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer einseitigen Bruchrille.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder einer gemischten Dyslipidämie (begleitend zur diätetischen Behandlung), wenn Diät und andere nicht-medikamentöse Maßnahmen (z.B. körperliche Bewegung, Gewichtsabnahme) keinen ausreichenden Erfolg bringen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, begleitend zu diätetischen und anderen lipidsenkenden Behandlungsmaßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn diese Maßnahmen nicht geeignet sind.

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifesten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus (sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Cholesterinwerten), begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und zu weiteren kardioprotektiven Maßnahmen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die therapeutische Dosis liegt zwischen 5 mg und 80 mg/ Tag; die Tagesmenge wird in einer abendlichen Dosis eingenommen. Sofern Dosisanpassungen erforderlich werden, sollten diese in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Komplikationsrisiko empfohlen, die das Behandlungsziel unter niedrigeren Dosen nicht erreicht haben, und sie wird nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass die Vorteile der Behandlung gegenüber den potenziellen Risiken überwiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine der üblichen cholesterinsenkenden Diäten eingestellt werden und diese auch während der Behandlung mit Simvastatin einhalten. Die übliche Anfangsdosis liegt bei 10 - 20 mg/Tag und ist als abendliche Einzeldosis einzunehmen. Sofern eine starke Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels (um mehr als 45%) erforderlich ist, kann die Therapie mit einer Tagesdosis von 20 - 40 mg (als abendliche Einzeldosis) begonnen werden. Erforderliche Dosisanpassungen sollten wie oben beschrieben vorgenommen werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Grundlage von Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie wird eine initiale Tagesdosis von 40 mg (als abendliche Einzeldosis) empfohlen. Simvastatin sollte bei diesen Patienten entweder begleitend zu weiteren lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) eingesetzt werden, bzw. wenn solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Die übliche Tagesdosis bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheiten (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 - 40 mg Simvastatin; die Tagesmenge ist in einer abendlichen Dosis einzunehmen. Die medikamentöse Behandlung kann gleichzeitig mit der Diät und dem Bewegungsprogramm eingeleitet werden. Erforderliche Dosisanpassungen sollten wie oben beschrieben vorgenommen werden.

Komedikation

Simvastatin kann allein oder in Kombination mit Gallensäureaustauscherharze wirksam eingesetzt werden. Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme der Gallensäurebinder erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten (mit Ausnahme von Gemfibrozil [siehe Abschnitt 4.3] oder von Fenofibrat) einnehmen, sollte die Simvastatin-Dosis 10 mg/ Tag nicht überschreiten. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte die Simvastatin-Dosis 20 mg/ Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei mäßig ausgeprägter Niereninsuffizienz ist in der Regel keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sollte eine Dosierung von mehr als 10 mg/Tag nur sorgsam erwogen und (sofern erforderlich) mit besonderer Vorsicht etabliert wer-

den.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 - 17 Jahren):

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen unbekannter Ursache.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol HIV-Proteaseinhibitoren [z.B. Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin oder Nefazodon; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffe, die die AUC um etwa das 5-Fache oder mehr erhöhen) (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren [z.B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin, oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase kann auch Simvastatin gelegentlich eine Myopathie verursachen, die durch Schmerzen, Druckschmerzhaftigkeit und Schwäche der Muskulatur sowie Kreatinkinasewerte (CK) über dem 10-fachen des oberen Normgrenzwertes (ULN) gekennzeichnet ist. In einigen Fällen manifestiert sich diese Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen bedingt durch Myoglobinurie; sehr selten wurde auch über Todesfälle berichtet. Das Myopathie-Risiko ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität im Plasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. Der Datenbestand aus den klinischen Studien mit insgesamt 41.413 mit Simvastatin behandelten Patienten, von denen etwa 60% (24.747 Patienten) an Studien mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren teilgenommen hatten, zeigt eine Myopathie-Inzidenz von etwa 0,03% unter einer Dosis von 20 mg, 0,08% bei 40 mg und 0,61% bei 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten genau überwacht und die Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Wechselwirkungen ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, bei der Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese mit Simvastatin behandelt wurden (mittlere Nachbeobachtungsdauer 6,7 Jahre), betrug die Myopathie-Inzidenz unter einer Dosis von 80 mg/Tag ca. 1,0%, verglichen mit 0,02% unter 20 mg täglich. Ungefähr die Hälfte der Myopathie-Fälle ereignete sich im Verlauf des ersten Behandlungsjahrs. Die Myopathie-Inzidenz in den folgenden Behandlungsjahren betrug jeweils etwa 0,1% (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathie-Risiko ist bei Patienten unter 80 mg Simvastatin höher als bei anderen Statin-basierten Therapien mit vergleichbarer Wirksamkeit bezüglich der Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels. Daher sollte die 80-mg-Dosis nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Komplikationsrisiko angewendet werden, die das Behandlungsziel unter niedrigeren Dosen nicht erreicht haben, und nur dann wenn zu erwarten ist, dass die Vorteile der Behandlung gegenüber den potenziellen Risiken überwiegen. Bei Patienten, die Simvastatin in einer Dosis von 80 mg einnehmen, sollte, wenn eine Therapie mit einem wechselwirkenden Wirkstoff erforderlich wird, eine niedrigere Simvastatin-Dosis oder ein alternatives Statin-basiertes Therapieregime mit einem geringeren Wechselwirkungspotenzial angewendet werden (s.u. Maßnahmen zur Senkung des Myopathie-Risikos durch Arzneimittelwechselwirkungen sowie Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Bestimmung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach anstrengender körperlicher Tätigkeit oder bei Vorliegen anderer möglicher Ursachen für einen CK-Anstieg gemessen werden, da die Interpretation der Werte in diesen Fällen schwierig ist. Wenn der CK-Spiegel zu Beginn der Behandlung deutlich erhöht ist (>5x ULN), sollte zur Bestätigung des Ergebnisses nach 5 bis 7 Tagen eine Wiederholungsmessung durchgeführt werden.

Vor Behandlungsbeginn
Alle Patienten müssen zu Beginn einer Behandlung mit Simvastatin oder bei einer Erhöhung der Simvastatin-Dosis über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche unklarer Ursache zu informieren.
Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse. In den folgenden Fällen sollte vor Beginn einer Behandlung der Ausgangswert der CK als Referenz für künftige Messungen bestimmt werden:

- Ältere Patienten (>65 Jahre)
- Weibliches Geschlecht
- Niereninsuffizienz
- Nicht ausreichend eingestellte Hypothyreose
- Eigen- oder familienanamnestisch bekannte erbliche Muskelerkrankungen
- Frühere muskuläre Toxizität unter Statin- oder Fibrattherapie
- Alkoholabusus.

In diesen Situationen muss das Risiko durch die Behandlung gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden, und es empfiehlt sich, den Zustand des Patienten klinisch zu überwachen. Bei Patienten, die bereits einmal eine Muskelerkrankung unter einem Fibrat oder Statin entwickelt haben, sollte die Behandlung mit einem anderen Präparat dieser Klasse nur mit besonderer Vorsicht begonnen werden. Bei deutlich erhöhtem (>5x ULN) CK-Wert vor der Behandlung sollte von einer Behandlung mit Simvastatin abgesehen werden.
Während der Behandlung
Treten bei einem Patienten unter Statin-Therapie Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auf, ist der CK-Wert zu bestimmen. Bei deutlich erhöhten Werten (>5x ULN), die nicht durch eine vorausgegangene körperliche Belastung erklärbar sind, muss die Behandlung beendet werden. Bei ausgeprägten muskulären Symptomen mit täglich vorhandenen Beschwerden ist auch dann eine Beendigung der Behandlung zu erwägen, wenn die CK-Werte nicht über dem 5-fachen ULN liegen. Besteht der Verdacht auf eine Myopathie aus anderen Gründen, sollte die Behandlung abgesetzt werden.
Nach Abklingen der Symptome und Normalisierung der CK-Werte ist die erneute Aufnahme der Behandlung mit dem verursachenden Statin oder einem alternativen Statin-Präparat in niedrigster Dosierung und unter engmaschiger Überwachung möglich.
Bei Patienten, deren Dosis bis zu 80 mg auftitriert wurde, wurde eine höhere Myopathie-Rate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Regelmäßige Messungen der Kreatinkinase werden empfohlen, da sie zur Erfassung subklinischer Myopathie-Fälle dienen können. Es ist jedoch nicht gesichert, dass diese Überwachung Myopathien verhindert.
Die Behandlung mit Simvastatin sollte einige Tage vor großen elektiven Operationen sowie beim Auftreten schwerer internistischer oder chirurgischer Erkrankungen unterbrochen 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.
Verringerte Transportproteinfunktion
Die verringerte Funktion der Leber-OATP-Transportproteine (Organo-Anion-Transporter) kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen.
Reduzierte Wirksamkeit kann in Folge einer Hemmung durch interagierende Medikamente (z.B. Ciclosporin) oder bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind, auftreten.
Bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 Gens Allel (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko bezogen auf Myopathie durch hohe Dosen (80 mg) von Simvastatin liegt im Allgemeinen bei etwa 1% (ohne Durchführung von Gentests). Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben homozygote C-Allel-Träger (auch genannt CC), die mit 80 mg behandelt wurden, ein 15%iges Risiko für Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei heterozygoten C-Allel-Trägern (CT) bei 1,5% liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).
Soweit verfügbar, sollte die Genotypisierung für die Anwesenheit des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung für einzelne Patienten vor dem Verschreiben von 80 mg Simvastatin ernsthaft in Betracht gezogen werden. Bei jenen, die den CC-Genotyp tragen, sollen hohe Dosen vermieden werden. Allerdings kann aufgrund des Fehlens dieses Gens im Zuge einer Genotypisierung das Auftreten von Myopathie nicht ausgeschlossen werden.
Maßnahmen zur Senkung des Myopathie-Risikos durch Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon) so-

wie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol signifikant erhöht. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist außerdem erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen und Fusidinsäure besteht ebenfalls ein erhöhtes Myopathie-Risiko (einschl. Rhabdomyolyse) (siehe Abschnitt 4.5).
Dementsprechend ist die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit den CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Sofern eine Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffen, die die AUC um das ca. 5-Fache und mehr erhöhen) unerlässlich ist, muss die Behandlung mit Simvastatin während dieses Zeitraums ausgesetzt und die Anwendung eines anderen Statins in Betracht gezogen werden. Darüberhinaus ist bei Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren (Fluconazol, Verapamil, Diltiazem) besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Genuss von Grapefruitsaft sollte unter Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.
Die Anwendung von Simvastatin zusammen mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die Simvastatin zusammen mit anderen Fibraten (mit Ausnahme von Fenofibrat) erhalten, sollte die Simvastatin-Dosis wegen des erhöhten Myopathie- und Rhabdomyolyse-Risikos 10 mg/Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht geboten, da beide Substanzen bereits bei alleiniger Verabreichung eine Myopathie verursachen können.
Simvastatin darf nicht zusammen mit Fusidinsäure gegeben werden. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.5). Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure auszusetzen. Die Patienten sind anzuweisen, 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 wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. bei schweren Infektionen, ist eine gemeinsame Gabe von Simvastatin und Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht zu ziehen.
Die Kombination von Simvastatin in Dosen über 20 mg/Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Patienten, die andere, als mittelstarke CYP3A4-Hemmer deklarierte Arzneimittel gleichzeitig mit Simvastatin (insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen) einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Myopathie-Risiko. Wenn Simvastatin gleichzeitig mit einem mittelstarken CYP3A4-Inhibitor (Wirkstoffe, die die AUC um ca. das 2- bis 5-Fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung von Simvastatin erforderlich sein. Bei bestimmten mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).
Selten wurden Fälle einer Myopathie/Rhabdomyolyse mit gemeinsamer Anwendung von HMG-CoA- Reduktasehemmern und Lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) Niacin (Nikotinsäure) in Verbindung gebracht. Jede dieser Substanzen kann auch bei alleiniger Verabreichung Myopathien auslösen.
Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Niacin-haltigen Arzneimitteln in Erwägung ziehen, sollten die potenziellen Vorteile und Risiken sorgfältig abwägen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerzen, -druckempfindlichkeit oder -schwäche überwachen. Dies gilt insbesondere während der ersten Behandlungsmonate oder wenn die Dosis eines der beiden Arzneimittel erhöht wird.
Bei der Zwischenanalyse einer laufenden Studie zu klinischen Parametern stellte ein unabhängiger Sicherheitsüberwachungsausschuss fest, dass die Myopathie-Inzidenz bei chinesischen Patienten, die 40 mg Simvastatin und 2000 mg Nikotinsäure/40 mg Laropiprant erhalten hatten, höher als erwartet ausfiel. Bei der Behandlung chinesischstämmiger Patienten mit Simvastatin (insbesondere Dosen ab 40 mg) gemeinsam mit Lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Niacin-haltigen Arzneimitteln ist daher Vorsicht angebracht. Da das Myopathie-Risiko unter Statintherapie dosisabhängig ist, wird die Anwendung von 80 mg Simvastatin zusammen mit Lipid- modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Niacin-haltigen Arzneimitteln bei chinesischen Patienten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob auch bei Patienten aus anderen asiatischen Ländern ein erhöhtes Myopathie-Risiko bei Komedikation mit Simvastatin und Lipid- modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Niacin-haltigen Arzneimitteln besteht.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten

(Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Auswirkungen auf die Leberfunktion

In klinischen Studien entwickelten einzelne erwachsene Patienten unter Behandlung mit Simvastatin eine anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen (bis > 3x ULN). Wurde die Behandlung mit Simvastatin unterbrochen oder abgesetzt, gingen die Transaminasen bei diesen Patienten in der Regel langsam wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn sowie bei klinischer Indikation auch im Verlauf der Behandlung die Leberwerte zu kontrollieren. Bei Aufdosierung bis auf 80 mg/Tag sollte zusätzlich zu Beginn sowie 3 Monate nach der Aufdosierung eine Kontrolle der Leberwerte erfolgen; im weiteren Verlauf des ersten Behandlungsjahres sind die Werte in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) zu überprüfen. Patienten, die einen Transaminasenanstieg zeigen, bedürfen besonderer Aufmerksamkeit. Die Messung sollte in diesem Fall unverzüglich wiederholt und die Transaminasen im weiteren Verlauf häufiger kontrolliert werden. Bei fortschreitendem Transaminasenanstieg, insbesondere bei persistierender Erhöhung über das 3-fache des oberen Normgrenzwertes, sollte die Behandlung mit Simvastatin beendet werden. Es ist zu beachten, dass ALT vom Muskel ausgehen kann, daher kann eine ALT-Erhöhung zusammen mit einer CK-Erhöhung auf eine Myopathie hinweisen (s.o. Myopathie/Rhabdomyolyse).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Statine, einschließlich Simvastatin, eingenommen hatten, selten Fälle von Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang gemeldet. Falls während der Behandlung mit Simvastatin schwerwiegende Leberschäden mit klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, ist die Behandlung unverzüglich abzubrechen. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Simvastatin nicht wieder aufgenommen werden.

Bei erheblichem Alkoholkonsum darf dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden auch unter Behandlung mit Simvastatin mäßig ausgeprägte Erhöhungen (< 3x ULN) der Transaminasenspiegel im Serum beobachtet. Die Veränderungen traten bald nach dem Beginn der Simvastatin-Behandlung auf, waren häufig temporär und nicht von Beschwerden begleitet, sodass eine Unterbrechung der Behandlung nicht erforderlich wurde.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10 - 17 Jahre):

Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen, Tanner-Stadium II und darüber, sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden bei dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Veränderungen an der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (Siehe Abschnitte 4,2, 4.8, und 5,1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe 4.3 und 4.6). Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht und die Langzeitwirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

Interstitielle Lungenerkrankung

Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen wurden unter Statine (einschließlich Simvastatin) berichtet, insbesondere bei Langzeittherapien (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen vorstelliger Patienten gehören Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Wenn Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, muss die Behandlung mit dem Statin abgebrochen werden.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Erkrankungen Galaktose- Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten das 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 (alleine verabreicht) eine Myopathie verursachen können.

Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Fibraten erhöht. Darüber hinaus können die Plasmaspiegel von Simvastatin durch eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil erhöht werden (siehe unten Pharmakokinetische Wechselwirkungen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Myopathie-Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Fenofibrat größer ist als die Summe der Risiken durch die Einzelsubstanzen. Für andere Fibrate liegen keine ausreichenden Pharmakovigilanz- und pharmakokinetischen Daten vor. Selten wurden Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse mit gemeinsamer Verabreichung von Simvastatin und Lipid-

modifizierenden Dosen (≥1 g/Tag) Niacin in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Empfehlungen zur Verordnung von Substanzen, bei denen Wechselwirkungen vorliegen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (weitere Einzelheiten siehe Text, Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolyse-Risiko durch Arzneimittelwechselwirkungen	
Interagierende Wirkstoffe:	***Empfehlungen zur Verordnung:***
Starke CYP3A4-Inhibitoren, z.B.: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindiziert mit Simvastatin
Sonstige Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Tagesdosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Eine Tagesdosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Eine engmaschige Überwachung der Patienten ist erforderlich; die zeitweilige Aussetzung der Simvastatin-Therapie ist zu erwägen.
Grapefruitsaft	Der Genuss von Grapefruitsaft ist unter Behandlung mit Simvastatin zu vermeiden.

Wirkungen sonstiger Arzneimittel auf Simvastatin:

Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren

Simvastatin ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4. Durch Anwendung starker Inhibitoren von Cytochrom P450-3A4 während einer Behandlung mit Simvastatin erhöht sich das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse durch eine verstärkte Hemmung der HMG-CoA-Reduktase im Plasma. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir und Nefazodon. Bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol stieg die Exposition mit Simvastatinsäure (dem aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten) um mehr als das 10-fache an; Telithromycin verursachte eine 11-fache Erhöhung der Simvastatinsäure-Exposition.

Die Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffen, die die AUC um etwa das 5-Fache oder mehr erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer ausgesetzt und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden. Bei Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, weniger potenten CYP3A4- Inhibitoren ist Vorsicht geboten; dies betrifft insbesondere Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Selten wurden Fälle von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Simvastatin und Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht; daher ist die gemeinsame Anwendung mit Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl gezeigt werden konnte, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA- Reduktase-Inhibitoren vergrößert, ist der Mechanismus hierfür noch nicht vollständig geklärt. Die AUC-Zunahme von Simvastatinsäure basiert vermutlich zum Teil auf einer Hemmung von CYP3A4.

Danazol

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Danazol mit Simvasta-

tin erhöht, daher ist die gemeinsame Anwendung mit Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil vergrößert die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9-fache; dies ist vermutlich auf eine Hemmung der Glukuronidierung zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Gemfibrozil ist daher 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 Plasmaspiegeln beider Substanzen führen. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhalten hatten. Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist Simvastatin während der Behandlung mit Fusidinsäure auszusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Amiodaron

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil mit Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, eine Myopathie beobachtet. Die Simvastatin-Dosis sollte daher bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron erhalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Calciumantagonisten

Verapamil

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil mit 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zum 2,3-fachen Anstieg der Simvastatinsäure- Exposition; dies beruht vermutlich zum Teil auf der Hemmung des Isoenzyms CYP3A4. Die Simvastatin-Dosis sollte daher bei Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Diltiazem

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zum 2,7-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition; dies beruht vermutlich auf der Hemmung des Isoenzyms CYP3A4. Die Simvastatin-Dosis sollte daher bei Patienten, die gleichzeitig Diltiazem erhalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Amlodipin

Patienten, die Amlodipin erhalten und gleichzeitig mit Simvastatin behandelt werden, haben ein erhöhtes Myopathie-Risiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einem 1,6-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition. Die Simvastatin-Dosis sollte daher bei Patienten, die gleichzeitig Amlodipin erhalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Mittelstarke Inhibitoren des Isoenzyms CYP3A4

Patienten, die andere, als mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren deklarierte Arzneimittel gleichzeitig mit Simvastatin (insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen) einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Myopathie-Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Niacin (Nikotinsäure)

Selten wurden Fälle einer Myopathie/Rhabdomyolyse mit gemeinsamer Anwendung von Simvastatin und Lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) Niacin (Nikotinsäure) in Verbindung gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Nikotinsäure in Retardform mit 20 mg Simvastatin zu einem mäßiggradigen Anstieg der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der Cmax der Simvastatinsäure-Plasmakonzentrationen.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom-P450-Enzym 3A4. Die gleichzeitige Aufnahme von Grapefruitsaft in großen Mengen (mehr als 1 Liter täglich) und Simvastatin führte zu einer 7-fach erhöhten Simvastatinsäure-Exposition. Der Konsum von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen führte bei abendlicher Einnahme von Simvastatin noch immer zu einer 1,9-fachen Erhöhung der Exposition.

Unter Behandlung mit Simvastatin sollte der Konsum von Grapefruitsaft daher vermieden werden.

Colchicin

Myopathien und Rhabdomyolysen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Colchicin an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Eine engmaschige klinische Überwachung der Patienten, die diese Kombination erhalten, wird empfohlen.

Rifampicin

Da Rifampicin als potenter CYP3A4-Induktor wirkt, kann bei Patienten, die sich einer Langzeitbehandlung mit Rifampicin (z. B. zur Tuberkulose-Behandlung) unterziehen, die Wirksamkeit von Simvastatin abnehmen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rifampicin die Fläche unter der Plasmakurve (AUC) von Simvastatinsäure um 93 % verringert.

Wirkung von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin hat keine hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 3A4. Es ist daher nicht zu erwarten, dass

die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden, durch Simvastatin beeinflusst werden.

Orale Antikoagulanzien

In zwei klinischen Studien mit gesunden Probanden bzw. Hypercholesterinämie-Patienten bewirkte Simvastatin in einer Dosis von 20 - 40 mg/Tag eine mäßig ausgeprägte Wirkungsverstärkung von Coumarin-Derivaten: Die Prothrombinzeit, angegeben als INR (International Normalized Ratio), erhöhte sich während der Probandenstudie von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 und während der Patientenstudie von 2,6 auf 3,4. Ganz vereinzelt wurden Fälle von erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die Coumarin-Derivate einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Einnahme von Simvastatin sowie ausreichend häufig während der ersten Zeit der Behandlung kontrolliert werden, um stärkere Veränderungen der Prothrombinzeiten zu vermeiden. Wenn die Messungen zeigen, dass sich die Prothrombinzeit stabilisiert hat, können die weiteren Kontrollen in den üblicherweise für eine Antikoagulanzientherapie empfohlenen Zeitabständen durchgeführt werden.

Auch bei jeder Dosisänderung sowie bei Beendigung der Behandlung mit Simvastatin ist entsprechend vorzugehen. Bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnehmen, wurden unter Simvastatin keine Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die Unbedenklichkeit der Anwendung in der Schwangerschaft wurde bisher nicht nachgewiesen. Es sind bisher keine kontrollierten klinischen Studien mit Simvastatin bei schwangeren Frauen durchgeführt worden. Nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurden in seltenen Fällen kongenitale Fehlbildungen beobachtet. Bei etwa 200 prospektiv beobachteten Schwangeren, die während des ersten Trimenons Simvastatin oder andere eng verwandte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren eingenommen hatten, war die Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen hingegen nicht anders als in der Allgemeinbevölkerung. Die Anzahl der in diese Analyse eingeschlossenen Schwangerschaftsfälle war statistisch ausreichend, um einen 2,5-fachen (oder stärkeren) Anstieg der Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen auszuschließen.

Auch wenn es keine wissenschaftlichen Beweise dafür gibt, dass sich die Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen nach Einnahme von Simvastatin oder anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in der Schwangerschaft von der in Allgemeinbevölkerung beobachteten Inzidenz unterscheidet, kann doch eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fötus die Spiegel von Mevalonat, einer Vorstufe im Rahmen der Cholesterinsynthese, herabsetzen. Da die Atherosklerose ein chronischer Prozess ist, sollte das Absetzen eines lipidsenkenden Arzneimittels während der Schwangerschaft in der Regel nur geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko im Rahmen der primären Hypercholesterinämie haben. Aus diesen Gründen wird die Anwendung von Simvastatin bei Frauen, die schwanger sind/sein könnten oder schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Simvastatin sollte für die Dauer der Schwangerschaft oder bis zum Ausschluss der Schwangerschaft eingestellt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Da Arzneimittel häufig in die Muttermilch übertreten und die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen besteht, sollten Frauen während der Einnahme von Simvastatin 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. Für das Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Anwendungsbeobachtung in seltenen Fällen über Benommenheit berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben für die folgenden, in klinischen Studien und/oder während der Anwendungssbeobachtung gemeldeten unerwünschten Ereignissen basieren auf der Inzidenzschätzung aus großen, placebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien, wie der HPS mit 20.536 Patienten und der 4S mit 4.444 Patienten (siehe Abschnitt 5.1). In der HPS-Studie wurden nur schwerwiegende Ereignisse sowie Muskelschmerzen und Anstiege der Serumtransaminasen oder CK erfasst, in der 4S-Studie dagegen alle nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse, deren Inzidenz unter Simvastatin niedriger oder gleich hoch war wie unter Placebo in diesen Studien, wurden als „selten“ klassifiziert, wenn Spontanmeldungen über diese oder entsprechende Nebenwirkungen mit zumindest möglichem Zusammenhang mit der Medikation vorlagen.

In der HPS-Studie (siehe Abschnitt 5.1) mit 20.536 Patienten, die entweder 40 mg/Tag Simvastatin (n = 10.269) oder ein Placebo (n = 10.267) erhielten, waren die Nebenwirkungsprofile in beiden Behandlungsarmen über die durchschnittlich 5-jährige Beobachtungsdauer vergleichbar. Auch Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten in vergleichbarer Häufigkeit auf (4,8% unter Simvastatin 40 mg vs. 5,1% unter Placebo). Die Myopathie-Inzidenz unter Simvastatin 40 mg lag unter 0,1%. Erhöhte Transaminasen (>3x ULN, durch Kontrollmessung bestätigt) wurden bei 0,21% (n = 21) der Patienten unter Simvastatin

40 mg im Vergleich zu 0,09% (n = 9) der Patienten unter Placebo beobachtet.
Die Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:
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: Insomnie
Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen des Nervensystems:
Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie
Sehr selten: Gedächtnisstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Meteorismus, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Selten: Myopathie*, (einschließlich Myositis, Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe,
* In einer klinischen Studie traten Myopathien häufiger (1,0%) bei Patienten auf, die mit 80 mg/Tag Simvastatin behandelt wurden, als bei Patienten, die mit 20 mg/Tag behandelt wurden (0,02%) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Nicht bekannt: Tendinopathie (manchmal bis hin zur Sehnenruptur), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Reproduktionsstörungen:
Nicht bekannt: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Selten: Asthenie
Selten wurde ein offensichtliches Überempfindlichkeitssyndrom beobachtet; dabei traten unter anderem folgende Symptome auf: Angiödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte BSG, Arthritis/Arthralgien, Urtikaria, Lichtempfindlichkeit, Fieber, Hitzewallungen, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:
Selten: Anstieg der Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ-Glutamyl-Transpeptidase; siehe Abschnitt 4.4 Auswirkungen auf die Leberfunktion), erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte CK-Werte (siehe Abschnitt 4.4)
Erhöhungen der HbA1c- und der Nüchternglucosewerte wurden unter Anwendung von Statinen, einschließlich Simvastatin, beobachtet.
Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen, einschließlich Simvastatin, über kognitive Störungen (z.B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel; die Dauer bis zum Einsetzen (1 Tag bis mehrere Jahre) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome ist unterschiedlich.
Folgende weitere Nebenwirkungen wurden unter einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyzeridwerte, vorbestehende Hypertonie)

Kinder und Jugendliche (10 – 17 Jahren):
In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen dem Profil der Placebo-Gruppe ähnlich. Die 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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bisher wurden nur wenige Fälle einer Überdosierung beobachtet; die maximal eingenommene Dosis lag bei 3,6 g. Keiner der Betroffenen erlitt Folgeschäden. Eine spezifische Therapie für den Fall einer Überdosierung gibt es nicht. Die Behandlung erfolgt durch symptomatische und unterstützende Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer;
ATC-Code: C10AA01.

Nach oraler Einnahme wird das inaktive Lakton, Simvastatin, in der Leber zur aktiven Form (Betahydroxysäure) hydrolysiert, die eine starke Hemmwirkung auf die HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) entfaltet. Die HMG-CoA-Reduktase katalysiert die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Rahmen der Biosynthese von Cholesterin.

Es konnte gezeigt werden, dass Simvastatin sowohl erhöhte als auch normale LDL-C-Spiegel senkt. LDL wird aus VLDL (Very-Low-Density-Protein) gebildet und hauptsächlich durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Die LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin beruht vermutlich sowohl auf einer Verminderung des VLDL-Cholesterins (VLDL-C) als auch auf der Induktion des LDL-Rezeptors, sodass die LDL-C-Produktion verringert und der LDL-C-Abbau beschleunigt wird. Auch die Konzentration von Apolipoprotein B fällt unter der Behandlung mit Simvastatin deutlich ab. Darüber hinaus bewirkt Simvastatin eine leichte Erhöhung des HDL-C-Spiegels und eine Abnahme der TG-Plasmaspiegels. Dementsprechend nehmen die Quotienten Gesamtcholesterin/HDL-C und LDL-C/HDL-C ab.

Bei hohem Koronarrisiko oder bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK)

In der HPS-Studie (Heart Protection Study) wurde die Wirkung von Simvastatin bei 20.536 Patienten im Alter von 40 - 80 Jahren mit koronarer Herzkrankheit, sonstiger arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus, mit oder ohne Hyperlipidämie, untersucht. Über einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren wurden dabei 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Beginn der Studie hatten 6.793 Patienten (33%) LDL-C-Spiegel unter 116 mg/dl, 5.063 Patienten (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl und 8.680 Patienten (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

Unter Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag war die Gesamtmortalität signifikant niedriger als unter Placebo (1.328 [12,9%] unter Simvastatin vs. 1.507 [14,7%] unter Placebo; p = 0,0003). Dies war auf eine 18%-ige Reduktion der koronaren Sterblichkeit zurückzuführen (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%]; p = 0,0005; absolute Risikoreduktion: 1,2%). Die Abnahme der Zahl nicht-vaskulärer Todesfälle war statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus verringerte sich unter Simvastatin das Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse (ein kombinierter Endpunkt aus nicht-tödlich verlaufenden MI und koronaren Todesfällen) um 27% (p <0,0001). Unter Simvastatin waren Eingriffe zur koronaren Revaskularisierung (koronarer Bypass oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) und zur peripheren oder sonstigen, nicht-koronaren Revaskularisierung um 30% (p <0,0001) bzw. 16% (p = 0,006) seltener erforderlich. Das Schlaganfall-Risiko ging unter Simvastatin insgesamt um 25% zurück (p <0,0001); Grundlage dafür war eine 30%-ige Abnahme (p <0,0001) der Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle. In der Untergruppe der Diabetiker war unter Simvastatin das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen, einschließlich peripherer Revaskularisierung (operativ oder durch Angioplastie), Unterschenkelamputation oder Beinulzera, 21% geringer als unter Placebo (p = 0,0293). Die Analyse verschiedener Patienten-Untergruppen ohne KHK, aber mit zerebrovaskulären oder peripheren Gefäßerkrankungen; Männer vs. Frauen; Patienten unter vs. über 70 Jahre bei Studienbeginn; Patienten mit Hypertonie vs. Normotonie sowie insbesondere Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel unter 3,0 mmol/l bei Studienbeginn - zeigte eine vergleichbare relative Reduktion der Ereignisraten in allen untersuchten Kollektiven.

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wurde der Einfluss einer Behandlung mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und einem Ausgangscholesterinwert von 212 - 309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder Zustand nach Myokardinfarkt (MI) über einen medianen Zeitraum von 5,4 Jahren mit Diät, sonstigen üblichen Behandlungsmaßnahmen und entweder

Simvastatin 20 - 40 mg/Tag (n = 2.221) oder Placebo (n = 2.223) behandelt. Unter Simvastatin nahm die Sterblichkeit um 30% (absolute Risikoreduktion: 3,3%) ab; die koronare Sterblichkeit ging um 42% zurück (absolute Risikoreduktion: 3,5%). Simvastatin verringerte darüber hinaus das Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse (koronarer Tod plus klinisch bestätigte und stumme, nicht-tödliche MI) um 34%. Auch das Risiko von tödlichen sowie nicht-tödlichen zerebrovaskulären Ereignissen (Schlaganfall und transitorisch-ischämische Attacke) reduzierte sich unter Simvastatin um 28%. Bezüglich der nicht-kardiovaskulären Mortalität war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.
Die Studie SEARCH zur Wirksamkeit einer weitergehenden Senkung von Cholesterin und Homocystein (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) untersuchte die Wirkung einer Behandlung mit 80 mg vs. 20 mg Simvastatin (mediane Nachbeobachtungsdauer 6,7 Jahre) auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (major vascular events [MVEs], definiert als tödlich verlaufende KHK, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder periphere Revaskularisation) an 12.064 Patienten nach Myokardinfarkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz von MVEs zwischen beiden Gruppen: RR 0,94 (95% KI: 0,88 bis 1,01) für den Vergleich von 20 mg Simvastatin (n = 1553; 25,7%) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1477; 24,5%). Der absolute Unterschied des LDL-Cholesterins zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie 0,35 ± 0,01 mmol/l. Die Sicherheitsprofile der beiden Gruppen waren bis auf die Myopathie-Inzidenz (ca. 1,0% bei Patienten unter 80 mg Simvastatin vs. 0,02% unter 20 mg Simvastatin) vergleichbar. Etwa die Hälfte dieser Myopathie-Fälle ereignete sich im ersten Behandlungsjahr. Die Myopathie-Inzidenz während der folgenden Behandlungsjahre lag bei ca. 0,1% pro Jahr.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin in der Dosierung 10, 20, 40 oder 80 mg/Tag zeigte sich bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine durchschnittliche Abnahme des LDL-Cholesterinspiegels um jeweils 30%, 38%, 41%, bzw. 47%. Bei Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie nahm der Triglyzeridspiegel unter Behandlung mit 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin in Studien im Median um 28% bzw. 33% ab (Placebo: 2%) und der HDL-Cholesterinspiegel durchschnittlich um 13% bzw. 16% zu (Placebo: 3%).

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

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinwert >189 mg/l. Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt, die 40 mg Simvastatin oder Placebo erhielten.
Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0-289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Placebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0 – 334,0 mg/dl).
Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8% (Placebo: 1,1% Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und der mittleren Triglyzeridwerte um 7,9% (Placebo: 3,2%) sowie zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte um 8,3% (Placebo: 3,6%). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das inaktive Lakton, Simvastatin, wird in vivo vollständig zu der entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert, die starke HMG-CoA-Reduktase-Hemmwirkung hat. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt; im Plasma ist die Hydrolyserate beim Menschen sehr gering.
Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde an Erwachsenen durchgeführt. Für Kinder und Jungendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Resorption

Simvastatin wird beim Menschen rasch resorbiert und unterliegt einem umfassenden First-pass-Metabolismus in der Leber. Die Extraktion in der Leber ist dabei abhängig vom hepatischen Blutfluss. Die Leber ist gleichzeitig der Hauptwirkort der aktiven Form. Im systemischen Kreislauf waren nach oraler Gabe von Simvastatin weniger als 5% der Dosis in Form von Betahydroxysäure verfügbar. Die maximale Plasmakon-

zentration der aktiven Inhibitoren wird etwa 1 - 2 Stunden nach der Einnahme von Simvastatin erreicht. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption.
Pharmakokinetische Untersuchungen nach Einzelgabe bzw. mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigten keine Akkumulation des Arzneimittels nach Mehrfachdosis.

Verteilung

Die Proteinbindung von Simvastatin und seines aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95%.

Elimination

Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen.
Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetabolite von Simvastatin im menschlichen Plasma sind die Betahydroxysäure sowie vier weitere aktive Metabolite. Nach oraler Einzeldosis von radioaktiv markiertem Simvastatin wurden beim Menschen innerhalb von 96 Stunden 13% der Radioaktivität mit dem Urin und 60% mit den Fäzes ausgeschieden; die im Stuhl gefundene Menge umfasst dabei die biliären Ausscheidungsprodukte der resorbierten Dosisanteile sowie die nicht-resorbierten Dosisanteile des Arzneimittels. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug dessen Halbwertszeit 1,9 Stunden. Im Durchschnitt wurden nur 0,3% der intravenösen Dosis in Form der Inhibitoren im Urin ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach den üblichen tierexperimentellen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität bestehen für den Patienten keine weiteren Risiken als jene, die aufgrund des pharmakologischen Wirkungsmechanismus zu erwarten sind. Unter der maximal verträglichen Dosis rief Simvastatin weder bei Ratten noch bei Kaninchen Fehlbildungen des Fötus hervor und hatte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, Fortpflanzungsfunktion oder Entwicklung des Neugeborenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Vorverkleisterte Stärke
Butylhydroxyanisol (E 320)
Ascorbinsäure (E 300)
Citronensäure, wasserfrei (E 330)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose (E 464)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid gelb (E 172)
Triethylcitrat (E 1505)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Povidon K-30

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des HDPE-Behältnisses: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nach Anbruch des HDPE-Behältnisses: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung(en).
Behältnis aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit einem PP (Polypropylen)-Deckel.

Packungsgrößen:
Blisterpackungen:
Simvastatin Actavis 20 mg Filmtabletten: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten.
Simvastatin Actavis 40 mg Filmtabletten: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten.
Tablettenbehältnis:
Simvastatin Actavis 20 mg Filmtabletten: 100, 250 und 500 Tabletten
Simvastatin Actavis 40 mg Filmtabletten: 100 und 250 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–27487

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

7. März 2008 / 31. Dezember 2011.

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.