

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. August 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5

Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Suspension zum Einnehmen, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Suspension zum Einnehmen“ mit der sich daraus ergebenden Anpassung der Gruppenbeschreibung

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC-Code C10AA), die durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase die Cholesterolsynthese hemmen. In der Leber werden kompensatorisch vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert.

Alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Sie weisen somit eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten HMG-CoA-Reduktasehemmer aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.08.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 9. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform sowie Anpassung der Gruppenbeschreibung

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe: 1 Wirkstoff Simvastatin	Suspension zum Einnehmen	8 mg = 0,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	150	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml	Infectopharm

Anlage

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, **Suspension zum Einnehmen**, Tabletten *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
Lovastatin	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3 **
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
Simvastatin	29,8

Wirkstoff	Simvastatin
Präparat	SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml
Hersteller	Infectopharm
Darreichungsform	Suspension zum Einnehmen
Einzelwirkstärke	8 mg = 0,3 wvg
Packungsgröße	150

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

** Die Vergleichsgröße ist am 06.07.2016 in Kraft getreten.

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Gruppe: 1

Stufe 2

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

orale, abgeteilte Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten

Einzelwirkstoff

Kürzel

Vergleichsgröße

Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	AVSN	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	FVSN	53,9
Lovastatin	LVSN	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	PTSN	zurzeit nicht besetzt
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	PVSN	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	RVSN	12,5
Simvastatin	SVSN	29,8

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,2	30	11,52	11,36
0,2	50	11,94	11,66
0,2	100	13,02	12,42
0,3	30	11,80	11,57
0,3	50	12,42	11,98
0,3	84	13,49	12,73
0,3	98	13,96	13,07
0,3	100	14,04	13,11
0,4	20	11,69	11,47
0,4	30	12,08	11,75
0,4	50	12,89	12,30
0,4	100	15,03	13,82

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,7	20	12,20	11,83
0,7	28	12,73	12,21
0,7	30	12,89	12,30
0,7	42	13,72	12,90
0,7	49	14,22	13,26
0,7	50	14,28	13,30
0,7	98	17,87	15,82
0,7	100	18,03	15,91
0,8	30	13,14	12,51
0,8	100	19,03	16,61
1	30	13,69	12,88
1	50	15,70	14,27
1	100	21,00	17,98
1,1	20	12,89	12,30
1,1	30	13,93	13,05
1,1	50	16,16	14,60
1,1	100	21,99	18,69
1,3	28	14,22	13,26
1,3	30	14,48	13,42
1,3	42	16,02	14,52
1,3	49	16,95	15,15
1,3	50	17,08	15,26
1,3	98	23,69	19,88
1,3	100	23,97	20,08
1,4	20	13,40	12,67
1,4	30	14,73	13,63
1,4	50	17,53	15,57
1,4	100	24,95	20,77
1,5	30	15,01	13,80
1,5	50	17,99	15,90
1,5	100	25,94	21,46
1,6	30	15,28	13,97
1,6	100	26,93	22,15

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2	30	16,31	14,71
2	50	20,31	17,52
2	100	30,87	24,89
2,2	30	16,85	15,09
2,2	50	21,23	18,16
2,2	100	32,82	26,28
2,7	30	18,17	16,02
2,7	50	23,53	19,77
2,7	98	37,14	29,30
2,7	100	37,73	29,71
2,9	30	18,69	16,37
2,9	50	24,45	20,41
2,9	100	39,69	31,07
3,2	30	19,48	16,93

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11284584	SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ...	150	SUS	Infectopharm	+	53,33	75,49	,-

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Messlöffel (5 ml Saft) enthält:**

-  Simvastatin 40 mg (Wirkstoff)
-  Methyl-4-hydroxybenzoat 9 mg (Hilfsstoff)
-  Ethyl-4-hydroxybenzoat 2 mg (Hilfsstoff)
-  Propyl-4-hydroxybenzoat 0,8 mg (Hilfsstoff)
-  Propylenglycol (Hilfsstoff)
-  Aluminium-Magnesium-silicat (Hilfsstoff)
-  Carmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Simeticon-Emulsion 30% (Hilfsstoff)
-  Citronensäure monohydrat (Hilfsstoff)
-  Dinatriumhydrogenphosphat (Hilfsstoff)
-  Natriumdodecylsulfat (Hilfsstoff)
-  Acesulfam kalium (Hilfsstoff)
-  Butylhydroxyanisol (Hilfsstoff)
-  Limetten-Aroma (Hilfsstoff)
-  entspricht: Isopropanol
-  Wasser, gereinigtes (Hilfsstoff)

SIMVALIQUID GeriaSan 40 mg/5 ml Suspension z.Einn.

150 ml INFEC

P 11 284 584 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiernummer	13590
Name	Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	INFEC
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Infectopharm

Bereich	Hauptadresse
Straße	Von-Humboldt-Str. 1
Ort	64646 Heppenheim
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 62 52/ 95 70 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 44
E-Mail	kontakt@infectopharm.com
Internet	www.infectopharm.com

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Distribution Angebot und Preise für Kliniken
Telefon	0 62 52/ 95 76 00
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	angebote@infectopharm.com

Bereich	Retouren
Telefon	0 62 52/ 95 84 40
Telefax	0 62 52/ 95 88 88
E-Mail	verkauf@infectopharm.com

Bereich	Kunden-Service Hotline
Telefon	08 00/ 1 13 64 64

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SimvaLiquid GeriaSan® 40 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

Simvastatin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 8 mg Simvastatin (40 mg/5 ml)

Sonstige Bestandteile: 1 ml enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 1,8 mg, Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) 0,4 mg und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,16 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Eine weiße bis cremefarbene Suspension mit Limonengeschmack und -geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, begleitend zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend sind.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Dosierungsbereich beträgt 5-80 mg/Tag (0,625-10 ml) zum Einnehmen als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg/Tag (10 ml) als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-(10-ml-)Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die vorliegende Darreichungsform sollte nicht für Dosen von 20 mg oder weniger angewendet werden. Für Dosen von 20 mg oder weniger sollte die Darreichungsform 20 mg/5 ml angewendet werden.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden, die während der Behandlung mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg/Tag (1,25-2,5 ml) als Einzeldosis am Abend. Bei Patienten, die eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C; mehr als 45 %) benötigen, kann die Behandlung mit 20-40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend eingeleitet werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Grundlage der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosierung von Simvastatin 40 mg/Tag (5 ml) am Abend. SimvaLiquid GeriaSan sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z. B. LDL-Apherese) verabreicht werden oder falls solche Behandlungen nicht verfügbar sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von SimvaLiquid GeriaSan beträgt bei Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) 20 bis 40 mg/Tag (2,5-5 ml) als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und Bewegung begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Begleittherapie

SimvaLiquid GeriaSan ist sowohl alleine wirksam als auch in Kombination mit Gallensäure-Komplexbildner. Die Verabreichung sollte entweder mehr als 2 Stunden vor oder mehr als 4 Stunden nach Gabe eines Gallensäure-Komplexbildners durchgeführt werden.

Bei Patienten, die SimvaLiquid GeriaSan begleitend zu anderen Fibraten als Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 10 mg/Tag (2,5 ml) nicht überschreiten. Bei Patienten, denen Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem begleitend zu SimvaLiquid GeriaSan verabreicht wird, sollte die Dosis von SimvaLiquid GeriaSan 20 mg/Tag (5 ml) nicht überschreiten. (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz sollten keine Dosisänderungen notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg/Tag (1,25 ml) sorgfältig erwogen und – falls als notwendig erachtet – vorsichtig umgesetzt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

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

Für Kinder und Jugendliche (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche; im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche empfohlene Anfangsdosis 10 mg (1,25 ml) einmal täglich am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Einleitung der Simvastatinbehandlung auf eine cholesterinsenkende Standarddiät gesetzt werden. Diese Diät sollte während der Simvastatinbehandlung fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosierungsbereich beträgt 10-40 mg/Tag (1,25 ml bis 5 ml); die empfohlene Maximaldosis beträgt 40 mg/Tag (5 ml). Die Dosen sollten gemäß dem empfohlenen Behandlungsziel individualisiert werden; siehe dazu auch die Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Anpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhungen der Serumtransaminasenwerte
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Begleitende Verabreichung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir], Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Begleitende Verabreichung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Simvastatin, wie andere Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, verursacht gelegentlich Myopathie, die sich als Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche zeigt, mit Kreatinkinase-Werten über dem Zehnfachen des oberen Normalwertes (ULN). Myopathie erfolgt manchmal in Form von Rhabdomyolyse, mit oder ohne akutes Nierenversagen infolge von Myoglobinurie; sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Das Risiko für Myopathie wird durch hohe Werte von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma erhöht.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien, die 41.413 Patienten enthält, die mit Simvastatin behandelt wurden, waren 24.747 (ungefähr 60 %) in Studien mit einer medianen Nachkontrollzeit von mindestens 4 Jahren aufgenommen; die Inzidenz der Myopathie betrug ungefähr 0,03 %, 0,08 % bzw. 0,61 % bei 20, 40 beziehungsweise 80 mg/Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige Arzneimittel mit Wechselwirkungen wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie, in der Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden (mittlere Nachkontrollzeit 6,7 Jahre), betrug die Inzidenz für Myopathie ungefähr 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % für Patienten mit 20 mg/Tag.

Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %. (Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.).

Das Risiko für Myopathie ist größer bei Patienten unter Simvastatin 80 mg im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-C-senkender Wirksamkeit. Daher sollte die 80-mg-(20-ml-)Dosis Simvastatin nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen angewendet werden, die ihre Behandlungsziele bei niedrigeren Dosen nicht erreichten und wenn der Nutzen die möglichen Risiken voraussichtlich übertrifft. Bei Patienten, die Simvastatin 80 mg (20 ml) einnehmen und für die ein interagierender Wirkstoff benötigt wird, sollte eine niedrigere Dosis von Simvastatin oder ein alternatives Statin-basiertes Regime mit geringerem Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen angewendet werden (siehe nachstehend *Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird* und Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Kreatinkinase-Messung

Kreatinkinase (CK) sollte weder nach anstrengender Bewegung gemessen werden noch beim Vorhandensein einer plausiblen alternativen Ursache für CK-Erhöhung, da dies die Interpretation der Werte erschwert. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die Werte innerhalb der folgenden 5 bis 7 Tage erneut gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, bei denen Therapie mit Simvastatin eingeleitet wird oder deren Simvastatindosis erhöht wird, müssen auf das Risiko für Myopathie hingewiesen werden. Sie müssen darüber informiert werden, dass sie alle ungeklärten Muskelschmerzen, Druckschmerzen und Schwächen berichten.

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse ist Vorsicht geboten. Um einen Referenzausgangswert festzulegen, sollte bei folgenden Sachverhalten vor Beginn einer Behandlung ein CK-Wert gemessen werden:

- Ältere (im Alter von ≥ 65 Jahren)
- Frauen
- Nierenfunktionsstörung
- Nicht eingestellte Schilddrüsenunterfunktion
- Persönliche oder familiäre Vorgeschichte erblicher Muskelerkrankungen
- Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch.

Bei solchen Sachverhalten sollte das Behandlungsrisiko gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden. Darüber hinaus wird klinische Überwachung empfohlen. Wenn ein Patient zuvor unter Fibrat- oder Statinbehandlung an einer Muskelerkrankung litt, sollte die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel aus dieser Gruppe nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die CK-Werte zu Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Während der Behandlung

Wenn unter Behandlung mit einem Statin Muskelschmerz, Schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte des Patienten gemessen werden. Wenn diese Werte deutlich erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$) und keine anstrengende Bewegung stattfand, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und jeden Tag Beschwerden verursachen, sogar dann wenn die CK-Werte $< 5 \times \text{ULN}$ sind, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Wenn aus einem anderen Grund Myopathie vermutet wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Bei Rückgang der Symptome und wenn CK auf Normalwerte zurückgeht, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Statin oder mit einem alternativen Statin mit der niedrigsten Dosis und mit strenger Überwachung erwogen werden.

Bei Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert wurden, wurde eine höhere Myopathierate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Regelmäßige CK-Messungen werden empfohlen, da sie vielleicht nützlich zur Erkennung von subklinischen Fällen von Myopathie sind. Allerdings gibt es keine Gewissheit, dass eine solche Überwachung Myopathie verhindern wird. Die Therapie mit Simvastatin sollte ein paar Tage vor planbaren größeren Operationen und wenn eine größere medizinische oder chirurgische Behandlung hinzukommt vorübergehend abgesetzt werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Risikos der Myopathie, die durch Arzneimittelwechselwirkungen verursacht wird (siehe auch Abschnitt 4.5)

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist beträchtlich erhöht, wenn Simvastatin sowohl begleitend zu starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer [wie Nelfinavir] und Nefazodon) als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist durch die begleitende Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Dosen von Simvastatin ebenfalls erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Infolgedessen darf hinsichtlich CYP3A4-Hemmern Simvastatin nicht zusammen mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden.

Darüber hinaus ist bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Simvastatin darf nicht zusammen mit Gemfibrozil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Risikos von Myopathie und Rhabdomyolyse sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit anderen Fibraten – außer Fenofibrat – einnehmen. (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.) Vorsicht ist geboten, wenn Fenofibrat mit Simvastatin verschrieben wird, da jeder Wirkstoff alleine Myopathie verursachen kann.

Die Anwendung von Simvastatin in Dosen höher als 20 mg täglich sollte in Kombination mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht, die bei alleiniger Verabreichung jeweils Myopathie verursachen können.

Ärzte, die die Kombinationstherapie von Simvastatin mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, in Erwägung ziehen, sollten mögliche Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen. Sie sollten die Patienten sorgfältig auf alle Zeichen und Symptome von Muskelschmerz, Druckschmerz oder Schwäche überwachen, besonders während der ersten Monate der Therapie und wenn die Dosis eines der Arzneimittel erhöht wird.

In einer Zwischenanalyse einer laufenden klinischen Ergebnisstudie identifizierte ein unabhängiges Komitee zur Überwachung der Sicherheit eine höher als erwartete Inzidenz für Myopathie bei chinesischen Patienten, die Simvastatin 40 mg und Nikotinsäure 2000 mg/Laropiprant 40 mg einnahmen. Deswegen ist bei der Behandlung von chinesischen Patienten Vorsicht geboten, wenn sie mit Simvastatin (besonders Dosen von 40 mg oder höher) und gleichzeitiger Verabreichung von lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden. Weil das Myopathierisiko unter Behandlung mit Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Simvastatin 80 mg zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, bei chinesischen Patienten nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei anderen asiatischen Patienten besteht, die mit Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) oder Arzneimitteln, die Niacin enthalten, behandelt werden.

Falls sich die Kombination als notwendig erweist, sollten Patienten unter Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien traten bei einigen Erwachsenen, die Simvastatin erhielten, anhaltende Erhöhungen (bis > 3 x ULN) der Serumtransaminasen auf.

Wenn bei diesen Patienten die Simvastatinbehandlung unterbrochen oder abgesetzt wurde, fielen die Konzentrationen für die Transaminasen üblicherweise langsam auf die Werte vor der Behandlung.

Es wird empfohlen, vor und nach Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patienten, die auf die 80-mg-Dosis titriert sind, sollten zusätzlich untersucht werden, und zwar vor der Titrierung, 3 Monate nach Titrierung auf die 80-mg-Dosis und während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig (z. B. halbjährlich) danach. Besondere Beachtung sollte Patienten geschenkt werden, die erhöhte Serumtransaminasenwerte entwickeln. Bei diesen Patienten sollten Messungen umgehend wiederholt werden sowie öfter durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenwerte Progression belegen – besonders wenn sie auf 3 x ULN ansteigen und fortbestehen – sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es ist zu beachten, dass ALT aus Muskeln austreten kann, daher kann ein Anstieg von ALT zusammen mit CK auf Myopathie hinweisen (siehe *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die erhebliche Mengen von Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei anderen lipidsenkenden Wirkstoffen wurden nach Therapie mit Simvastatin mäßige (< 3 x ULN) Erhöhungen der Serumtransaminasen berichtet. Diese Änderungen traten bald nach Einleitung der Simvastatintherapie auf, waren oft vorübergehend, wurden durch keinerlei Symptome begleitet und die Unterbrechung der Behandlung war nicht erforderlich.

Diabetes mellitus

Es bestehen Hinweise, dass alle Statine den Blutzucker erhöhen und bei einigen Patienten, die für künftigen Diabetes hoch gefährdet sind, einen Hyperglykämiewert erzeugen können, bei dem Diabetesversorgung durch medizinisches Fachpersonal angebracht ist. Gegenüber diesem Risiko überwiegt jedoch die Senkung des Gefäßrisikos bei Gabe von Statinen und sollte daher kein Grund für die Beendigung der Statinbehandlung sein. Gefährdete Patienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß nationalen Richtlinien überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung

Es wurde in Ausnahmefällen bei einigen Statinen von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, besonders bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Die gezeigten Merkmale können Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn bei einem Patienten Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung besteht, sollte die Statintherapie abgesetzt werden.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei männlichen Jugendlichen mit Tanner-Stadium II und höher und bei Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche bewertet. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das ähnlich demjenigen der mit Placebo behandelten Patienten war. **Dosen von mehr als 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht.** In dieser begrenzten kontrollierten Studie gab es weder bei männlichen noch bei weiblichen Jugendlichen eine nachweisbare Wirkung auf das Wachstum oder die sexuelle Reifung, noch auf die Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Mädchen. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1.) Jugendliche Frauen unter Simvastatintherapie sollten zu geeigneten Methoden der Empfängnisverhütung beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Bei Patienten im Alter unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit für Behandlungsdauern von mehr als 48 Wochen nicht untersucht. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten im Alter unter 10 Jahren noch bei Kindern vor der Pubertät noch bei Mädchen vor der Menarche untersucht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216). Diese sonstigen Bestandteile können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 alleiniger Gabe Myopathie verursachen können

Das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, ist während begleitender Verabreichung von Fibraten erhöht. Darüber hinaus besteht eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Gemfibrozil, die zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe nachstehend *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* und Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei begleitender Verabreichung von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keinen

Nachweis, dass das Myopathierisiko die Summe der Einzelrisiken jedes Wirkstoffes überschreitet. Für andere Fibrate liegen keine geeigneten Daten zur Pharmakovigilanz und Pharmakokinetik vor. Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verschreibungsempfehlungen für interagierende Wirkstoffe sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst (weitere Einzelheiten sind im Text aufgeführt; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen mit erhöhtem Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse	
Interagierende Wirkstoffe	Verschreibungsempfehlungen
<i>Starke CYP3A4-Hemmer:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Hemmer (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Ciclosporin Danazo Gemfibrozil	Darf nicht zusammen mit Simvastatin angewendet werden
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltazem	Eine tägliche Dosis von 20 mg Simvastatin darf nicht überschritten werden.
Fusidinsäure	Patienten müssen streng überwacht werden. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden.
Grapefruitsaft	Die begleitende Einnahme von Grapefruitsaft mit Simvastatin sollte vermieden werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

Wechselwirkungen mit Hemmern von CYP3A4

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Unter Simvastatintherapie erhöhen starke Hemmer von Cytochrom P450 3A4 das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse durch Erhöhung der Konzentration von Wirkstoffen mit hemmender Wirkung gegen HMG-CoA-Reduktase im Blutplasma. Solche Hemmer umfassen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Hemmer (wie Nelfinavir) und Nefazodon. Die begleitende Verabreichung von Itraconazol führte zu einer mehr als 10fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure (dem aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten). Telithromycin verursachte eine 11fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure.

Sowohl die Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Hemmern (wie Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon als auch Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol dürfen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unvermeidlich ist, muss die Therapie mit Simvastatin solange ausgesetzt werden. Bei der Kombination von Simvastatin mit bestimmten anderen, schwächeren CYP3A4-Hemmern (Fluconazol, Ciclosporin, Verapamil, Diltiazem) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fluconazol

Es wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit begleitender Verabreichung von Simvastatin zusammen mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Ciclosporin besonders zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Ciclosporin nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Ciclosporin erhalten. Zwar ist der Wirkmechanismus nicht vollständig verstanden, doch für Ciclosporin wurde gezeigt, dass es die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer vergrößert. Die Vergrößerung der AUC für Simvastatin geht vermutlich teilweise auf die Hemmung von CYP3A4 zurück.

Danazol

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Danazol zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht; daher darf Danazol nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil vergrößert die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise durch Hemmung des Pfades der Glukuronidierung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Gemfibrozil darf nicht begleitend verabreicht werden.

Amiodaron

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Amiodaron zusammen mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, Myopathie berichtet. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amiodaron erhalten.

Kalziumkanalblocker

- *Verapamil*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Verapamil zusammen mit Simvastatin 40 mg oder 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung zusammen mit Verapamil zu einer 2,3fachen Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich teilweise aufgrund der Hemmung von CYP3A4. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Verapamil erhalten.

- *Diltiazem*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Verabreichung von Diltiazem zusammen mit Simvastatin 80 mg erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für Myopathie war bei Patienten, die Simvastatin 40 mg einnahmen, bei begleitender Verabreichung von Diltiazem nicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Diltiazem eine 2,7fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Hemmung von CYP3A4.

Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Diltiazem erhalten.

- *Amlodipin*

Patienten unter begleitender Behandlung von Amlodipin zusammen mit Simvastatin weisen ein erhöhtes Risiko für Myopathie auf. In einer pharmakokinetischen Studie verursachte die begleitende Verabreichung von Amlodipin eine 1,6fache Zunahme der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Deswegen sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten, wenn Patienten Simvastatin zusammen mit Amlodipin erhalten.

Mittelstarke Hemmer von CYP3A4

Patienten können ein erhöhtes Risiko für Myopathie aufweisen, wenn sie andere Arzneimittel mit der Kennzeichnung einer mäßig-hemmenden Wirkung auf CYP3A4 begleitend zu Simvastatin – besonders höhere Simvastatindosen – einnehmen.

Niacin (Nikotinsäure)

Seltene Fälle von Myopathie bzw. Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Verabreichung von Simvastatin zusammen mit lipidmodifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) in Zusammenhang gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die begleitende Verabreichung einer Einzeldosis Nikotinsäure Retard (Freisetzung mit abnehmender Geschwindigkeit) 2 g zusammen mit Simvastatin 20 mg zu einer mäßigen Zunahme der AUC von Simvastatin und Simvastatinsäure sowie der C_{\max} der Simvastatinsäurekonzentrationen im Blutplasma.

Fusidinsäure

Das Risiko für Myopathie kann durch die begleitende Verabreichung von Fusidinsäure zusammen mit Statinen, einschließlich Simvastatin, erhöht sein. Vereinzelt wurden bei Gabe von Simvastatin Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es kann eine vorübergehende Aussetzung der Simvastatinbehandlung erwogen werden. Wenn es sich als notwendig erweist, sollten Patienten unter Behandlung mit Fusidinsäure und Simvastatin streng überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Die gleichzeitige Einnahme großer Mengen (mehr als 1 Liter täglich) von Grapefruitsaft und Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einer Erhöhung (1,9fach). Die Einnahme von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Simvastatin sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gab es bei begleitender Verabreichung von Colchicin und Simvastatin Berichte von Myopathie und Rhabdomyolyse. Bei Patienten, die diese Kombination einnehmen, ist strenge klinische Überwachung geboten.

Rifampicin

Da Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 ist, kann bei Patienten unter Langzeittherapie mit Rifampicin (z. B. Tuberkulosebehandlung) die Wirksamkeit von Simvastatin verloren gehen. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden war bei begleitender Verabreichung von Rifampicin die Fläche unter der Blutplasma-Konzentrationskurve (AUC) für Simvastatinsäure um 93 % verkleinert.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine hemmende Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird nicht erwartet, dass Simvastatin die Blutplasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die mittels Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden.

Antikoagulanzen zum Einnehmen

In zwei klinischen Studien – eine an gesunden Probanden und die andere an Hypercholesterinämiepatienten – verstärkte Simvastatin 20-40 mg/Tag die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen geringfügig: der Blutgerinnungswert (angegeben als Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit oder International Normalized Ratio, INR) stieg von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 in der Studie mit gesunden Probanden und von 2,6 auf 3,4 in der Studie mit Patienten. Es wurden sehr selten Fälle von erhöhtem INR berichtet. Bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen einnehmen, sollte die Prothrombinzeit vor Beginn der Simvastatinbehandlung und häufig genug in der Frühzeit der Therapie bestimmt werden, um sicherzustellen, dass keine bedeutende Änderung der Prothrombinzeit auftritt. Sobald eine gleichbleibende Prothrombinzeit belegt wurde, können die Prothrombinzeiten in Zeitabständen überwacht werden, die üblicherweise für Patienten unter Cumarin-Antikoagulanzen empfohlen werden. Wenn die Simvastatindosis verändert oder abgesetzt wird, sollte das gleiche Verfahren wiederholt werden. Es wurde kein Zusammenhang der Simvastatintherapie mit Blutungen oder mit Änderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

[SimvaLiquid GeriaSan](#) ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. [SimvaLiquid GeriaSan](#) darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit [SimvaLiquid GeriaSan](#) muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf [SimvaLiquid GeriaSan](#) von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In maximal tolerierten Dosen zeigten sich in der Ratte und im Kaninchen, keine Effekte auf die Fertilität durch Simvastatin (siehe Abschnitt 5.3).

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

SimvaLiquid GeriaSan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sollte mit Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass nach dem Inverkehrbringen in seltenen Fällen Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten folgender Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden, werden auf der Grundlage ihrer Inzidenzraten eingeteilt, die in großen, Placebo-kontrollierten, klinischen Langzeitstudien – einschließlich HPS (Heart Protection Study, Studie zum Schutz des Herzens) mit 20.536 Patienten und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Skandinavische Studie zum Überleben unter Simvastatinbehandlung) mit 4.444 Patienten – auftraten (siehe Abschnitt 5.1). Für HPS wurden nur schwere Nebenwirkungen sowie Myalgie und Erhöhungen der Werte von Serumtransaminasen und Kreatinkinase dokumentiert. Für 4S wurden alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen dokumentiert. Diese Nebenwirkungen werden als „selten“ eingestuft, wenn die Inzidenzraten von Simvastatin in diesen Studien geringer als oder ähnlich wie die Inzidenzraten unter Placebo waren und ähnliche, in begründetem ursächlichen Zusammenhang stehende, spontan berichtete Ereignisse aufwiesen.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1), die 20.536 Patienten umfasste, die mit Simvastatin 40 mg/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile zwischen den mit Simvastatin behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten über den Durchschnitt der 5 Jahre der Studie vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen waren vergleichbar (4,8 % bei den mit Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten). Die Inzidenz der Myopathie betrug weniger als 0,1 % bei den mit Simvastatin 40 mg behandelten Patienten. Erhöhte Werte für Transaminasen (> 3 x ULN, durch Wiederholungsuntersuchungen bestätigt) traten bei 0,21 % (n = 21) der mit Simvastatin behandelten Patienten auf im Vergleich zu 0,09 % (n = 9) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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: Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindel, periphere Neuropathie

Sehr selten: Erinnerungsvermögen eingeschränkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Verstopfung, Bauchschmerz, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis/Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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

*In einer klinischen Studie trat Myopathie häufig bei den mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelten Patienten auf im Vergleich zu den mit 20 mg/Tag behandelten Patienten (1,0 % gegenüber 0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nicht bekannt: Tendinopathie, manchmal kompliziert durch Riss

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Es gab seltene Berichte über eine scheinbare Überempfindlichkeit, die einige der folgenden Beschwerden beinhaltete: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, ESR erhöht, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhte Serumtransaminasewerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase) (siehe Abschnitt 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase; erhöhte Serumwerte der Kreatinkinase (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen Statinen wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Gedächtnisverlust
- sexuelle Funktionsstörung
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Vorgeschichte von Hypertonie).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer 48-wöchigen Studie mit Kindern und Jugendlichen (Jungen im Tanner-Stadium II und höher und Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche) im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n=175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen ähnlich zu dem Profil der mit Placebo behandelten Gruppe. Die Langzeitwirkungen auf die körperliche, geistige und sexuelle Reifung sind unbekannt. Es liegen zurzeit keine ausreichenden Daten nach einem Jahr der Behandlung vor. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.)

4.9 Überdosierung

Bisher wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet; die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeschäden. Es gibt keine spezifische Behandlung im Fall der Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Nach oraler Einnahme, wird Simvastatin - ein inaktives Lakton - in der Leber zu der entsprechenden aktiven Betahydroxysäure-Form hydrolysiert, die eine starke Wirkung bei der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) ausübt. Dieses Enzym katalysiert die Konversion von HMG-CoA zu Mevalonat, ein früher und geschwindigkeitsbegrenzender Schritt in der Biosynthese von Cholesterin. Für Simvastatin wurde gezeigt, dass es sowohl normale als auch erhöhte LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentrationen reduziert. LDL wird aus VLDL (Lipoprotein sehr geringer Dichte) gebildet und vorwiegend durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Verringerung der VLDL-Cholesterin(VLDL-C)-Konzentration als auch die Induktion des LDL-Rezeptors beinhalten, was zu verringerter Produktion und erhöhtem Abbau des LDL-C führt. Während der Behandlung mit Simvastatin fällt die Konzentration von Apolipoprotein B ebenfalls deutlich. Darüber hinaus findet durch Simvastatin eine mäßige Erhöhung von HDL-C (HDL: Lipoproteine hoher Dichte) und Verringerung von TG statt. Als Ergebnis dieser Änderungen sind das Verhältnis von Gesamt-C zu HDL-C und das Verhältnis von LDL-C zu HDL-C verkleinert.

Starke Gefährdung für koronare Herzerkrankung (KHK) oder bestehende koronare Herzerkrankung

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Wirkungen der Therapie mit Simvastatin bei 20.536 Patienten (im Alter von 40 bis 80 Jahren) mit und ohne Hyperlipidämie sowie mit koronarer Herzerkrankung, anderer arterieller Verschlusskrankheit oder Diabetes mellitus bewertet. In dieser Studie wurden über eine durchschnittliche Dauer von 5 Jahren 10.269 Patienten mit Simvastatin 40 mg/Tag und 10.267 Patienten mit Placebo behandelt. Zu Studienbeginn wiesen 6.793 Patienten (33 %) LDL-C-Werte unter 116 mg/dl auf; 5.063 Patienten (25 %) wiesen Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl auf und 8.680 Patienten (42 %) wiesen Werte von mehr als 135 mg/dl auf.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg/Tag reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko der Mortalität aus jedem Grund signifikant (1328 [12,9 %] für Simvastatin-behandelte Patienten gegenüber 1507 [14,7 %] für Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$). Dies war auf eine Senkung der Herztodrate von 18 % zurückzuführen (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion von 1,2 %). Die Senkung der nicht-gefäßbedingten Todesfälle erreichte nicht die statistische Signifikanz. Simvastatin verminderte auch das Risiko schwerwiegender Koronarereignisse (ein kombinierter Endpunkt, der nicht-tödlichen Myokardinfarkt [MI] oder Todesfall aufgrund KHK beinhaltet) um 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatin reduzierte die Notwendigkeit für Eingriffe wegen koronaren

Revaskularisierungen (einschließlich Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane transluminale Koronarangioplastie) um 30 % ($p < 0,0001$) und für Eingriffe wegen peripheren oder anderen nicht-koronaren Revaskularisierungen um 16 % ($p = 0,006$). Simvastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfall um 25 % ($p < 0,0001$) und zwar aufgrund einer Senkung der ischämischen Schlaganfällen um 30 % ($p < 0,0001$). Darüber hinaus reduzierte Simvastatin in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes das Risiko für die Entstehung makrovaskulärer Komplikationen, einschließlich der Eingriffe wegen peripheren Revaskularisierungen (Operation oder Angioplastie), Amputationen der unteren Extremitäten oder offenen Beinen um 21 % ($p = 0,0293$). Die proportionale Senkung der Ereignisrate war in jeder Untergruppe der untersuchten Patienten ähnlich, einschließlich jener ohne Koronarerkrankung aber mit zerebrovaskulärer oder peripherer Arterienerkrankung; dies betraf Männer und Frauen, jene im Alter unter oder über 70 Jahren bei Aufnahme in die Studie, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Hypertonie und besonders jene mit LDL-Cholesterin bei Einschluss unter 3,0 mmol/l.

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) wurde die Auswirkung der Therapie mit Simvastatin auf die Gesamt-Mortalität bei 4.444 Patienten mit KHK und Gesamtcholesterin zu Studienbeginn von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) bewertet. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden die Patienten mit Angina oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) mit Diät, Regelversorgung und entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag ($n = 2.221$) oder Placebo ($n = 2.223$) über eine mediane Dauer von 5,4 Jahren behandelt. Simvastatin reduzierte das Sterberisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion von 3,3 %). Das Sterberisiko aufgrund KHK war um 42 % reduziert (absolute Risikoreduktion von 3,5 %). Simvastatin verminderte auch das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigte und stumme nicht tödliche MI) zu erleiden um 34 %. Darüber hinaus reduzierte Simvastatin signifikant das Risiko tödlicher plus nicht tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) beurteilte die Wirkung der Behandlung mit Simvastatin 80 mg gegenüber 20 mg (mediane Nachkontrollzeit 6,7 Jahre) auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (definiert als tödliche KHK, nicht-tödlichen MI, Eingriffe zur koronaren Revaskularisation, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder Eingriffe zur peripheren Revaskularisation) bei 12.064 Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt. Es gab zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen; Simvastatin 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) vs. Simvastatin 80 mg ($n = 1477$; 24,5 %); RR 0,94, 95%-KI: 0,88 bis 1,01. Im Verlauf der Studie betrug der absolute Unterschied für LDL-C zwischen den beiden Gruppen $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Die Sicherheitsprofile waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich, ausgenommen dass die Inzidenz für Myopathie bei Patienten unter Simvastatin 80 mg ungefähr 1,0 % betrug im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit Myopathie trat während des ersten Behandlungsjahres auf. Die Inzidenz der Myopathie während jedes folgenden Behandlungsjahres betrug ungefähr 0,1 %.

Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

In Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin 10, 20, 40 und 80 mg täglich bei Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen, betrug die mittleren Senkungen von LDL-C 30, 38, 41 beziehungsweise 47 %. In Studien an Patienten mit kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie unter Simvastatin 40 mg und 80 mg betrug die medianen Senkungen der Triglyceride 28 beziehungsweise 33 % (Placebo: 2 %) und die mittleren Erhöhungen der HDL-C betrug 13 beziehungsweise 16 % (Placebo: 3%).

Klinische Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren)

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Jungen mit Tanner-Stadium II und höher und 76 Mädchen mit mindestens einem Jahr nach der Menarche)

im Alter von 10 bis 17 Jahren (mittleres Alter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie für 24 Wochen zufällig zu Simvastatin oder Placebo zugewiesen (Basisstudie). Der Einschluss in die Studie erforderte einen Ausgangswert für LDL-C zwischen 160 und 400 mg/dl und mindestens ein Elternteil mit einem LDL-C-Wert von mehr als 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (einmal täglich am Abend) betrug 10 mg für die ersten 8 Wochen, 20 mg für die zweiten 8 Wochen und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Erweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt und erhielten Simvastatin 40 mg oder Placebo.

Simvastatin senkte signifikant die Blutplasmawerte von LDL-C, TG und Apo B. Die Ergebnisse aus der Erweiterung nach 48 Wochen waren vergleichbar zu denen in der Basisstudie. Nach 24 Wochen Behandlungsdauer betrug der mittlere erreichte LDL-C-Wert 124,9 mg/dl (Wertebereich: 64,0-289,0 mg/dl) in der Gruppe mit Simvastatin 40 mg im Vergleich zu 207,8 mg/dl (Wertebereich: 128,0-334,0 mg/dl) in der Placebogruppe.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Simvastatin (mit zunehmender Dosierung von 10, 20 und bis 40 mg täglich in 8-wöchigen Intervallen), senkte Simvastatin den mittleren LDL-C-Wert um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Erhöhung vom Ausgangswert), Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und mediane TG-Werte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) und erhöhte die mittleren HDL-C-Werte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Der Langzeitnutzen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist nicht bekannt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 40 mg täglich wurde bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Die Langzeit-Wirksamkeit der Simvastatintherapie in der Kindheit zur Senkung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin ist ein inaktives Lakton und wird *in vivo* rasch zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert, einem starken Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Blutplasma ist dagegen sehr langsam.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bei Erwachsenen beurteilt. Es liegen keine Daten über pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt (sofortigen Abbau) in der Leber. Diese hepatische Extraktion ist abhängig von der Leberdurchblutung. Die Leber ist der Hauptwirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure für den großen Blutkreislauf nach einer eingenommenen Simvastatindosis wurde mit weniger als 5 % der Dosis ermittelt. Die höchste Blutplasmakonzentration von aktiven Hemmern wird ungefähr 1-2 Stunden nach Verabreichung von Simvastatin erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt die Resorption nicht. Die Pharmakokinetik von Einzel- und Mehrfachdosen von Simvastatin zeigte, dass nach Mehrfachdosen keine Anreicherung des Arzneimittels stattfand.

Verteilung

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

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Hauptmetaboliten von Simvastatin, die im menschlichen Blutplasma auftreten, sind die

Betahydroxysäure und vier zusätzliche aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Simvastatin am Menschen wurden in 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 60 % im Stuhl. Die im Stuhl gefundene Menge entspricht sowohl resorbiertem Arzneimittel, das in der Galle ausgeschieden wird, als auch nicht resorbiertem Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Es wurden im Durchschnitt nur 0,3 % der intravenösen Dosis im Urin als Hemmer ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Kanzerogenität gibt es für den Patienten keine anderen Risiken als diejenigen, die aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. Bei den höchsten noch verträglichen Dosen sowohl bei Ratten (12,5 mg/kg zweimal am Tag) als auch Kaninchen erzeugte Simvastatin keine Missbildungen des Fetus und wirkte sich nicht auf die Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder neonatale Entwicklung aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)
Propylenglycol (E1520)
Aluminium-Magnesium-Silicat
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E466)
Simeticon-Emulsion 30%
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Dinatriumhydrogenphosphat (E339)
Natriumdodecylsulfat
Acesulfam-Kalium (E950)
Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (BHA)
Limonen-Aroma [enthält 2-Propanol (Ph.Eur.)]
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach erstem Öffnen: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III)

Verschluss: mit HDPE, EPE-ausgekleideter, originalitäts- und kindergesicherter Verschluss

Dosiervorrichtung: 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml zweiendiger Polystyrol-Löffel

Packungsgröße: 150 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.
Rosemont House
Yorkdale Industrial Park
Braithwaite Street
Leeds, West Yorkshire
LS11 9XE
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

83339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Nov. 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2014