

Simvastatin Actavis

ACTAVIS
AMZV
Zusammensetzung

Wirkstoff: Simvastatinum.

Hilfsstoffe: Antioxidans: E 320, excipients pro compresso obducto.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 20 mg (mit Bruchrille, teilbar), 40 mg (mit Bruchrille, teilbar) und 80 mg (mit Bruchrille, teilbar).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Reduktion von erhöhtem Gesamt- und LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Triglyzeriden bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, Mischformen der Hyperlipidämie und bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zur Diät, wenn diese und andere nicht-pharmakologische Massnahmen (wie Fitnesstraining und Gewichtsreduktion) keine ausreichende Wirkung erbringen.

Simvastatin Actavis ist auch indiziert als Adjuvans zur Diät und zu anderen nicht-diätetischen Massnahmen für die Reduktion von erhöhtem Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, wenn der Erfolg dieser Massnahmen ungenügend ist.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (mit oder ohne Hyperlipidämie), wie z.B. Patienten mit Diabetes mellitus, Status nach zerebrovaskulärem Insult, anderen zerebrovaskulären Erkrankungen oder peripheren vaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit ist Simvastatin Actavis indiziert. Simvastatin Actavis führt zu einer Reduktion der Gesamtmortalität infolge Reduktion des Risikos der kardiovaskulären Mortalität, der kardiovaskulären Ereignisse, zur Reduktion von notwendigen koronaren, nicht-koronaren und peripheren Revaskularisationen und zur Reduktion des Risikos von Hospitalisationen wegen Angina pectoris. Bekannte Ursachen der kardiovaskulären Mortalität oder Morbidität wie Hypertonie und Diabetes mellitus sollten behandelt und das Rauchen eingestellt werden.

Simvastatin Actavis ist indiziert zur Erhöhung des HDL-Cholesterins bei Patienten mit mässig erhöhtem Gesamtcholesterin (5,5–8,0 mmol/l).

Dosierung/Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit Simvastatin Actavis soll der Patient einer cholesterinsenkenden Diät unterzogen werden, die während der Behandlung weiterzuführen ist. Notwendige Dosierungsanpassungen sollen im Abstand von mindestens 4 Wochen erfolgen und 80 mg pro Tag nicht übersteigen. Die Tabletten werden unzerkaut in der Regel mit der Abendmahlzeit eingenommen.

Übliche Dosierung
Patienten mit erhöhtem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder mit bestehender Herzkrankheit

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (mit oder ohne Hyperlipidämie), einschliesslich Patienten mit Diabetes mellitus, zerebrovaskulärer oder peripherer Gefässerkrankung oder mit bestehender Herzkrankheit, beträgt die Dosis von Simvastatin Actavis 40 mg pro Tag, verabreicht als Einzeldosis am Abend.

Patienten mit Hyperlipidämie, die nicht zur obigen Risikogruppe gehören

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg täglich und soll als Einzeldosis mit der Abendmahlzeit unzerkaut eingenommen werden. Patienten die eine grössere LDL-Reduktion (über 45%) benötigen, können mit einer Dosis von 40 mg/Tag als Einzeldosis abends beginnen. Dosierungsanpassungen sollten wie oben beschrieben vorgenommen werden. Da die höhere Dosierung (80 mg) mit dem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen verbunden ist, sollte diese Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen vorbehalten sein, bei denen eine Reduktion des Gesamt- oder LDL Cholesterins mit der 40 mg Dosis nicht erreicht werden kann (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Beim Absinken des Gesamtcholesterins unter 160 mg/dl (4,1 mmol/l) oder des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l) ist eine Dosisreduktion vorzunehmen. Die Behandlung mit Simvastatin Actavis sollte abgebrochen werden, wenn nach einer Therapiedauer von 3 Monaten keine befriedigende Wirkung feststellbar ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Die empfohlene Dosierung für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 40 mg Simvastatin Actavis täglich abends oder 80 mg pro Tag in drei Einzeldosen, je 20 mg morgens und mittags und einmal 40 mg abends. Simvastatin Actavis sollte bei diesen Patienten eingesetzt werden als Adjuvans zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche andere Behandlungen nicht zur Verfügung stehen.

Begleitende Behandlung

Simvastatin Actavis ist allein wirksam oder in Kombination mit Anionenauschern.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Simvastatin Actavis mit Ciclosporin, Danazol, Gemfibrozil oder anderen Fibraten (ausser Fenofibrat) sollte die Dosis von Simvastatin Actavis 10 mg pro Tag nicht überschreiten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Simvastatin Actavis mit Amiodaron oder Verapamil sollte die Dosis von Simvastatin Actavis 20 mg pro Tag nicht überschreiten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse» und «Interaktionen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen
Niereninsuffizienz

Da Simvastatin nicht in nennenswertem Ausmass durch die Niere ausgeschieden wird, ist bei mässiger Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance <30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg pro Tag nur mit Vorsicht verwendet werden (siehe «Pharmakokinetik»).

Verabreichung im Alter

Bei Patienten über 65 Jahren, die im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien Simvastatin erhielten, unterschied sich die Wirkung, gemessen an der Senkung der LDL- und Gesamtcholesterinwerte, nicht von derjenigen bei der Gesamtpopulation. Klinische oder im Labor erfasste störende Befunde wurden nicht vermehrt beobachtet.

Pädiatrie

Kinder und Jugendliche im Alter von 10–17 Jahren bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich am Abend eingenommen. Der empfohlene Dosisbereich beträgt 10–40 mg/Tag. Die maximal empfohlene Dosierung beträgt 40 mg täglich. Die Dosis sollte den individuellen Zielwerten der Therapie angepasst werden (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Mädchen sollten mindestens 1 Jahr nach der Menarche sein (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kinder unter 10 Jahren

Die Anwendung von Simvastatin Actavis wird bei Kindern unter 10 Jahren nicht empfohlen, da keine Erfahrungen vorliegen.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Aktive Lebererkrankung oder unerklärte persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen.

Schwangerschaft und Stillperiode (siehe auch «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer verursacht Simvastatin gelegentlich eine Myopathie, welche sich in Form von Muskelschmerz, -schwäche oder -empfindlichkeit zusammen mit stark erhöhter Kreatinkinase (CK, auf das Zehnfache der oberen Normgrenze) äussert. Myopathie kann manchmal in Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund einer Myoglobinurie auftreten und selten sind Todesfälle vorgekommen. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Die Ärzte sollten Statine mit Vorsicht bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse verschreiben. Ein Kreatinkinase-Wert sollte vor Beginn einer Statinbehandlung in den folgenden Situationen bestimmt werden:

Einschränkung der Nierenfunktion.

Hypothyreose.

Persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen.

Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit einem Statin oder Fibrat.

Alkoholabhängigkeit.

Ältere Personen (>70 Jahre): die Notwendigkeit einer solchen Messung sollte bei Vorhandensein von anderen prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse in Betracht gezogen werden.

In solchen Situationen sollte das Risiko einer Behandlung in Relation zum möglichen Nutzen betrachtet werden und eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (>5mal die obere Normgrenze), darf die Behandlung nicht eingeleitet werden.

Alle Patienten, welche eine Behandlung mit Simvastatin beginnen oder bei denen die Dosis von Simvastatin erhöht werden soll, sollten über das Myopathierisiko aufgeklärt und angehalten werden, allfällige auftretende unklare Zeichen wie Muskelschmerz, Empfindlichkeit der Muskulatur oder Muskelschwäche unverzüglich zu melden. Die Therapie mit Simvastatin sollte unverzüglich abgebrochen werden, wenn eine Myopathie diagnostiziert oder vermutet wird. Diese Symptome und/oder ein Wert >10 ULN ist ein Hinweis auf eine Myopathie. Bei sofortigem Absetzen der Therapie sind Muskelsymptome und CK Werte in den meisten Fällen rückläufig.

Periodische CK-Bestimmungen sind bei Patienten, welche eine Behandlung mit Simvastatin beginnen oder bei denen die Dosis von Simvastatin erhöht werden soll, in Betracht zu ziehen, es gibt jedoch keine Sicherheit, dass dadurch das Auftreten einer Myopathie verhindert werden kann.

Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder in Gegenwart irgendeiner anderen plausiblen Ursache für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies die Interpretation der Messresultate erschwert. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (>5mal die obere Normgrenze), sollte die Messung innerhalb 5 bis 7 Tage später zur Bestätigung der Resultate wiederholt werden.

Wenn bei Patienten während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe vorkommen, sollten ihre CK-Werte bestimmt werden. Wenn diese Werte signifikant erhöht sind (>5mal die obere Normgrenze), sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Muskelsymptome schwerwiegend sind und täglich Unannehmlichkeiten verursachen, selbst wenn die CK-Werte im Bereich ≤ 5 mal die obere Normgrenze erhöht sind, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn die Symptome zurückgehen und die CK-Werte sich normalisieren, dann kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Statin oder eine Behandlung mit einem alternativen Statin bei der tiefsten Dosis mit enger Überwachung des Patienten in Betracht gezogen werden.

Viele der Patienten, die unter Simvastatin-Therapie eine Rhabdomyolyse entwickelt haben, hatten erschwerende Befunde in der Anamnese einschliesslich Niereninsuffizienz, meist als Folge eines langdauernden Diabetes mellitus. Diese Patienten erfordern eine engmaschigere Überwachung. Die Behandlung mit Simvastatin sollte vorübergehend einige Tage vor einem grösseren chirurgischen Wahleingriff abgesetzt werden, ebenso wenn ein akutes medizinisches oder chirurgisches Leiden auftritt.

Wie bei anderen HMG-CoA Hemmern ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse dosisabhängig.

In klinischen Studien, in welchen die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen wurden, betrug die Häufigkeit ungefähr 0,02% bei 20 mg, 0,08% bei 40 mg und 0,53% bei 80 mg.

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse wird bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit folgenden Arzneimitteln erhöht:

Potente Hemmer von CYP3A4: Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteasehemmer oder Nefazodon (siehe «Interaktionen», «CYP3A4-Interaktionen»).

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit potenten CYP3A4 Hemmern sollte daher vermieden werden oder, falls notwendig, die Therapie mit Simvastatin unterbrochen werden.

Andere Arzneimittel

Gemfibrozil oder andere Fibrat (ausser Fenofibrat) (siehe «Interaktionen»): Bei Patienten, die Gemfibrozil oder andere Fibrat (ausser Fenofibrat) erhalten, sollte die tägliche Dosis von Simvastatin 10 mg nicht überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, es sei denn die Vorteile überwiegen die Risiken dieser Kombination. Die Vorteile einer gleichzeitigen Medikation mit Fibraten (ausser Fenofibrat) sollte gegen die Risiken abgewogen werden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Medikation von Simvastatin mit Fenofibrat, da Fenofibrat alleine Myopathie verursachen kann. Der Zusatz von Fibraten zu Simvastatin bewirkt in der Regel eine geringfügige zusätzliche Herabsetzung des LDL-Cholesterins; es können jedoch weitere Reduktionen der Triglyzeride und weitere Erhöhungen des HDL-Cholesterins erreicht werden. Kombinationen von Fibraten oder Niacin mit Simvastatin wurden in kleinen, kurzdauernden klinischen Studien mit sorgfältiger Überwachung eingesetzt, ohne dass Myopathien beobachtet wurden.

Ciclosporin oder Danazol (siehe «Interaktionen»): Die Dosis von Simvastatin sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin oder Danazol behandelt werden, 10 mg täglich nicht überschreiten.

Amiodaron oder Verapamil (siehe «Interaktionen»): Bei Patienten mit gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron oder Verapamil sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg pro Tag nicht überschreiten.

Diltiazem (siehe «Interaktionen»): Patienten unter Behandlung mit Diltiazem und Simvastatin 80 mg haben ein leicht erhöhtes Risiko einer Myopathie. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Diltiazem sollte eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das erhöhte Risiko dieser Kombination für Myopathie.

Fusidinsäure (siehe «Interaktionen»): Patienten unter Behandlung mit Fusidinsäure und Simvastatin könnten ein erhöhtes Risiko für Myopathie haben und sollten deshalb eng überwacht werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Simvastatin sollte in Betracht gezogen werden.

Niacin (≥ 1 g/Tag) (siehe «Interaktionen»): Vorsicht ist geboten, wenn Simvastatin und Niacin (≥ 1 g/Tag) zusammen verschrieben werden, da Niacin bei Monotherapie Myopathien verursachen kann (siehe «Interaktionen»).

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien hat Simvastatin bei einigen erwachsenen Patienten zu einer wesentlichen Erhöhung der Serumtransaminasen (mehr als das Dreifache der oberen Normwerte, ULN) geführt. Nach Unterbruch oder Absetzen des Arzneimittels kam es normalerweise zu einem langsamen Absinken der Transaminasen auf Werte vor Behandlungsbeginn. Der Anstieg war nicht von Gelbsucht oder anderen klinischen Symptomen begleitet. Anzeichen für Überempfindlichkeit bestanden nicht. Einige dieser Patienten hatten vor Behandlungsbeginn erhöhte Leberfunktionswerte und/oder einen erheblichen Alkoholkonsum.

In der «Scandinavian Simvastatin Survival Study» [4S] (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») waren persistierende Transaminasenerhöhung (ALT $3 \times$ ULN) bei Simvastatin und Placebo (14 [0,7%] gegenüber 12 [0,6%]) vergleichbar. Allerdings waren einzelne Erhöhungen der ALT auf das Dreifache der oberen Normgrenze im ersten Studienjahr in der Simvastatin-Gruppe signifikant häufiger (20 gegenüber 8, $p = 0,023$). Erhöhte Transaminasen (ALT, AST) hatten bei 8 Patienten der Simvastatin-Gruppe ($n = 2'221$) und bei 5 Patienten der Placebo-Gruppe ($n = 2'223$) ein Absetzen der Therapie zur Folge.

In zwei weiteren kontrollierten klinischen Studien bei 1'105 Patienten betrug die Häufigkeit persistierender Lebertransaminasenerhöhungen, welche auf das Arzneimittel zurückzuführen waren, in 6 Monaten 0,7% bei einer Dosis von 40 mg und 1,8% bei einer Dosis von 80 mg.

In der «Heart Protection Studie (HPS)», in der 20'536 Patienten randomisiert der Behandlung mit Simvastatin 40 mg pro Tag oder mit Placebo zugeteilt wurden, betrug die Häufigkeit erhöhter Transaminasen ($3 \times$ ULN) bei Patienten unter Behandlung mit Simvastatin 0,21% ($n = 21$) und bei Patienten unter Placebo 0,09% ($n = 9$).

Erhöhte Serumtransaminasen erfordern besondere Beachtung: Es wird empfohlen, Leberfunktionsprüfungen vor Therapiebeginn und später, wenn klinisch angezeigt, durchzuführen. Bei Patienten mit Dosiserhöhung auf 80 mg sollte ein zusätzlicher Test vor Dosiserhöhung, 3 Monate nach Erhöhung auf 80 mg und später in periodischen Abständen (z.B. halbjährlich) während des ersten Behandlungsjahres durchgeführt werden. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenwerte entwickeln, sollte die Analyse sofort und anschliessend in kurzen Abständen wiederholt werden. Bei weiterem Ansteigen der Transaminasen, besonders auf Werte über dem dreifachen Normbereich, und dort persistierend, soll das Arzneimittel abgesetzt werden.

Bei Patienten mit Alkoholabusus und/oder einer Vorgeschichte betreffend Lebererkrankungen soll das Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden. Aktive Leberleiden oder eine unerklärte Erhöhung der Transaminasen stellen Kontraindikationen dar (siehe «Kontraindikationen»).

Wie unter anderen Lipidsenkern sind auch mit Simvastatin mässig erhöhte Transaminasenwerte unter dem dreifachen Normbereich (ULN) beobachtet worden. Diese Veränderungen traten kurz nach Therapiebeginn auf, waren oft vorübergehend, nicht von Symptomen begleitet und erforderten keinen Behandlungsunterbruch.

Augen

Ohne jegliche Arzneimitteltherapie muss mit der Zeit, als Folge des Alterungsprozesses, eine erhöhte Prävalenz von Linsentrübungen erwartet werden. Gegenwärtige Daten aus kontrollierten klinischen Langzeituntersuchungen geben keinen Hinweis auf eine nachteilige Wirkung von Simvastatin auf die menschliche Linse.

Hypertriglyzeridämie

Simvastatin Actavis senkt die Triglyzeride nur mässig und ist nicht indiziert, wenn die Hypertriglyzeridämie im Vordergrund steht. Dies betrifft Hyperlipidämien vom Typ I, IV und V.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei 10–17jährigen Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei jugendlichen Knaben und Mädchen, die ihre Menarche mindestens ein Jahr vorher hatten, untersucht. Patienten, die mit Simvastatin behandelt wurden, hatten im Allgemeinen unerwünschte Wirkungen ähnlich wie unter Placebo. Dosierungen über 40 mg wurden in dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten, kontrollierten Studie wurde kein bestimmbarer Effekt auf das Wachstum und die sexuelle Reifung der jugendlichen Knaben und Mädchen oder

ein Effekt auf die Länge der Menstruationszyklen bei Mädchen festgestellt (siehe «Dosierung/Anwendung», «Unerwünschte Wirkungen», «Eigenschaften/Wirkungen»). Jugendliche Mädchen sollten über entsprechende Verhütungsmethoden beraten werden, während sie mit Simvastatin behandelt werden (siehe «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Schwangerschaft/Stillzeit»). Simvastatin wurde bei Kindern unter 10 Jahren oder bei Mädchen vor der Menarche nicht untersucht.

Interaktionen

CYP3A4-Interaktionen

Simvastatin wird über CYP3A4 metabolisiert, hat aber keine inhibitorische CYP3A4-Aktivität. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass Plasmaspiegel anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, beeinflusst werden. Potente Inhibitoren von CYP3A4 können das Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko durch Verminderung der Elimination von Simvastatin erhöhen.

Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», zum erhöhten Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse bei Kombination mit folgenden Substanzen:

Itraconazol.

Ketoconazol.

Erythromycin.

Clarithromycin.

Telithromycin.

HIV-Proteasehemmer.

Nefazodon.

Grapefruitsaft enthält eine oder mehrere Komponenten, die CYP3A4 hemmen, und kann die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Die Wirkung einer normalen Menge Grapefruitsaft (1 Glas zu 250 ml täglich) ist minimal (Erhöhung der AUC der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma um 13%) und klinisch nicht relevant. Grössere Mengen (mehr als 1 Liter) können jedoch die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma unter Simvastatin-Therapie signifikant erhöhen und sollten vermieden werden.

Interaktionen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die allein verabreicht eine Myopathie oder Rhabdomyolyse verursachen können
Das Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko wird ebenfalls erhöht durch folgende lipidsenkende Arzneimittel, die nicht potente Hemmer von CYP3A4 sind, aber allein verabreicht eine Myopathie verursachen können; siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»:

Gemfibrozil.

Andere Fibrate (ausser Fenofibrat).

Niacin (Nikotinsäure, ≥ 1 g/Tag).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Ciclosporin oder Danazol

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin oder Danazol besonders mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Amiodaron oder Verapamil

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch gleichzeitige Verabreichung von Amiodaron oder Verapamil mit höheren Dosen von Simvastatin erhöht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Diltiazem

Patienten unter Behandlung mit Diltiazem, welche gleichzeitig Simvastatin 80 mg erhalten, zeigen ein leicht erhöhtes Risiko für eine Myopathie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Fusidinsäure

Patienten unter Behandlung mit Fusidinsäure, welche gleichzeitig Simvastatin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für eine Myopathie haben (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Cumarin Derivate

In zwei klinischen Studien – eine bei gesunden Freiwilligen und die andere bei Patienten mit Hypercholesterinämie – erhöhte Simvastatin 20–40 mg/Tag in mässigem Ausmass den Antikoagulationseffekt von Cumarin-Derivaten: bei den gesunden Freiwilligen erhöhte sich die Prothrombinzeit (angegeben als «International Normalized Ratio») von einem Ausgangswert von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Bei Patienten unter Antikoagulation sollte die Prothrombinzeit vor Einleitung der Simvastatin-Therapie und genügend häufig während Beginn der Behandlung bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu erfassen.

Sobald sich eine stabile Prothrombinzeit eingestellt hat, können die Prothrombinzeiten mit den üblichen für Patienten unter Cumarinantikoagulation empfohlenen Intervallen weiterverfolgt werden. Wenn die Simvastatin-Dosis geändert wird oder Simvastatin abgesetzt wird, sollte dasselbe Vorgehen wiederholt werden. Bei nicht-antikoagulierten Patienten ist die Behandlung mit Simvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht worden.

Digoxin

Die gleichzeitige Gabe von Simvastatin und Digoxin bei gesunden Freiwilligen resultierte in einer geringen Erhöhung des Digoxin-Spiegels (weniger als 0,3 ng/ml, gemessen im Radio-Immuno-Assay), während dies mit Placebo nicht beobachtet wurde.

Andere gleichzeitige Behandlungen

In klinischen Studien wurde Simvastatin gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und nicht-steroidalen Entzündungshemmern verabreicht ohne Hinweise auf klinisch signifikante nachteilige Interaktionen.

Propranolol

Bei gesunden Freiwilligen wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion nach gleichzeitiger Gabe von Einzeldosen von Simvastatin und Propranolol beobachtet.

Schwangerschaft/Stillzeit

Simvastatin Actavis ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Sicherheit bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Seltene Berichte über kongenitale Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft HMG-CoA-Reduktasehemmer erhalten hatten, liegen vor. In einer Überprüfung von ca. 200 Schwangerschaften, in denen die Frauen während des ersten Trimenons Simvastatin oder einen anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer erhielten, war die Inzidenz von kongenitalen Missbildungen jedoch vergleichbar mit derjenigen bei unbehandelten Frauen.

Simvastatin Actavis sollte bei Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder den Verdacht haben schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Simvastatin Actavis sollte für die Dauer der Schwangerschaft oder bis zum klaren Ausschluss einer Schwangerschaft ausgesetzt werden (siehe «Kontraindikationen»).

Stillende Mütter

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Wegen der möglichen Gefahr für den Säugling sollen Mütter unter Behandlung mit Simvastatin Actavis nicht stillen (siehe «Kontraindikationen»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen kann die Reaktionsfähigkeit, die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Werkzeuge und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeitsangaben der folgenden unerwünschten Wirkungen, die während klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet wurden, sind anhand der Bewertung ihrer Inzidenzraten in grossen, placebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien einschliesslich HPS (Heart Protection Studie) und 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mit 20'536 resp. 4'444 Patienten kategorisiert. Für HPS wurden nur schwerwiegende unerwünschte Wirkungen aufgenommen wie auch Myalgie, Erhöhungen der Serumtransaminasen und der Kreatinkinase. Für 4S wurden alle unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen aufgenommen. Wenn die Inzidenzraten für Simvastatin in diesen Studien geringer oder ähnlich im Vergleich zu Placebo waren und die Spontanmeldungen in einem ähnlichen Kausalzusammenhang standen, wurden diese unerwünschten Wirkungen als «selten» klassiert.

In der Studie HPS, in der 20'536 Patienten mit Simvastatin 40 mg pro Tag (n= 10'269) oder mit Placebo (n= 10'267) behandelt wurden, waren die Sicherheitsprofile über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren vergleichbar zwischen den Patienten unter Behandlung mit Simvastatin und den Patienten unter Placebo. Die Abbruchraten infolge unerwünschter Wirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (4,8% bei Patienten unter Behandlung mit Simvastatin 40 mg verglichen mit 5,1% bei Patienten unter Placebo). Die Häufigkeit von Myopathie war <0,1% bei Patienten unter Behandlung mit Simvastatin 40 mg. Erhöhte Transaminasen (mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze, bestätigt durch Wiederholungstest) kamen bei 0,21% (n= 21) der Patienten unter Behandlung mit Simvastatin im Vergleich zu 0,09% (n= 9) der Patienten unter Placebo vor.

Die Häufigkeitsangaben der unerwünschten Wirkungen sind nach folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$) und sehr selten ($< 1/10'000$).

Untersuchungen

Selten: Erhöhungen der Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyl-Transpeptidase [siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Wirkungen auf die Leber»]), erhöhte alkalische Phosphatase, Erhöhung von Serumkreatininspiegel (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Selten: Anämie.

Störungen des Immunsystems

Ein offensichtlich auf Überempfindlichkeit zurückzuführendes Syndrom mit den folgenden Symptomen wurde selten beobachtet: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte BSR, Arthritis, Gelenkschmerzen, Urtikaria, Lichtempfindlichkeit, Fieber, Hitzewallungen, Dyspnoe und Unwohlsein.

Störungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Benommenheit, periphere Neuropathie.

Sehr selten: Gedächtnisstörung.

Gastrointestinale Beschwerden

Selten: Konstipation, Abdominalschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Nausea, Erbrechen, Pankreatitis.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschläge, Juckreiz, Alopezie.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Myopathie/Rhabdomyolyse»), Myalgie, Muskelkrämpfe.

Rhabdomyolyse ist eine potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung.

Isolierte Fälle von Beschwerden der Achillessehne, selten verbunden mit Achillessehnenruptur.

Allgemeine Störungen

Selten: Asthenie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Selten: Hepatitis/Gelbsucht.

Sehr selten: Leberversagen.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Insomnie.

Kinder und Jugendliche im Alter von 10–17 Jahren

In einer Studie mit Jugendlichen im Alter von 10–17 Jahren und mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n= 175) war die Sicherheit und Verträglichkeit der Gruppe, die mit Simvastatin behandelt wurde, im Allgemeinen ähnlich derjenigen, die mit Placebo behandelt wurden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Eigenschaften/Wirkungen»).

Überdosierung

Es sind einige wenige Fälle einer Überdosierung bekannt geworden. Die maximal eingenommene Dosis war 3,6 g. Alle Patienten erholten sich ohne Folgen.

Eine symptomatische Behandlung und die Überwachung der Leberfunktionen wird empfohlen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: C10AA01

Wirkmechanismus/Pharmakodynamik

Simvastatin Actavis Tabletten enthalten den lipidsenkenden Wirkstoff Simvastatin, der synthetisch aus einem Gärungsprodukt von *Aspergillus terreus* gewonnen wird. Nach peroraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Laktone, zur entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert. Diese ist der wesentliche Metabolit und ein Hemmer der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert einen frühen Schritt der Cholesterin-Biosynthese. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die orale Verabreichung von Simvastatin in allen geprüften Dosierungen die Plasmakonzentration des Gesamtcholesterins, des LDL (low density lipoprotein)-Cholesterins, der Triglyceride und des VLDL (very low density lipoprotein)-Cholesterins verminderte und das HDL (high density lipoprotein)-Cholesterin sowohl in heterozygoten familiären als auch nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie erhöhte. Das war auch der Fall für Mischformen der Hyperlipidämie, bei welchen erhöhte Cholesterinwerte im Vordergrund standen und Diät allein ungenügend wirksam war. Nach 2 Wochen wurde eine deutliche Wirkung beobachtet; das Wirkungsmaximum wurde nach 4–6 Wochen erreicht. Die Wirkung wurde während der Fortdauer der Behandlung beibehalten. Wird die Behandlung mit Simvastatin gestoppt, kehren das Cholesterin und die Lipide auf Werte wie vor der Behandlung zurück.

Die aktive Form von Simvastatin ist ein spezifischer Hemmer der HMG-CoA-Reduktase. Er hemmt somit jenes Enzym, das die Konversion des HMG-CoA in Mevalonat katalysiert. Diese Konversion ist ein früher Schritt in der Biosynthese des Cholesterins und die Behandlung mit Simvastatin Actavis dürfte deshalb keine Anreicherung potentiell schädlicher Steroide verursachen. Zudem wird HMG-CoA rasch wieder zu Acetyl-CoA zurückmetabolisiert, welches an vielen biosynthetischen Abläufen im Organismus beteiligt ist.

Obwohl Cholesterin die Vorstufe aller Steroidhormone ist, zeigte Simvastatin keine klinische Wirkung auf den Haushalt der Steroidhormone.

Simvastatin verursachte keine Erhöhung der Lithogenizität der Galle und es ist daher nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Gallensteinen zu rechnen.

Resultate aus Tierversuchen, in denen Simvastatin oral verabreicht wurde, zeigten eine hohe Selektivität der Substanz für die Leber an, wo es bedeutend höhere Konzentrationen aufwies als in anderen Organen. Simvastatin wird in der Leber, dem hauptsächlichsten Wirkungsort, einer deutlichen first-pass-Extraktion unterzogen und dann mit der Galle ausgeschieden. Es wurde festgestellt, dass die systemisch wirksame Menge der aktiven Form von Simvastatin weniger als 5% der oralen Dosis beträgt. Davon sind 95% an die Plasmaproteine gebunden.

Klinische Wirksamkeit

In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multizenterstudie (Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S]) wurden 4'444 Patienten (82% Männer) mit vorangegangenen Myokardinfarkt (79%) oder Angina pectoris und Hypercholesterinämie (5,5–8,0 mmol/l) während einer mittleren Dauer von 5,4 Jahren mit Diät und Simvastatin 20–40 mg/Tag (n= 2'221) oder Placebo (n= 2'223) behandelt. Im Verlauf der Studie führte die Therapie mit Simvastatin zu einer mittleren Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride von 25%, 35% und 10%, und zu einem mittleren Anstieg des HDL-Cholesterins von 8%. Simvastatin verminderte das Todesrisiko von 11,5% (Placebo) auf 8,2% (p= 0,0003). Das Risiko eines koronaren Herztodes nahm von 8,5% (Placebo) auf 5% ab (p= 0,00001). Simvastatin verminderte auch das Risiko für schwerere koronare Ereignisse (koronarer Herztod plus im Spital verifizierter und stummer, nicht-letaler Myokardinfarkt) von 28% (Placebo) auf 19% (p <0,00001). Zudem verminderte Simvastatin das Risiko für koronare Revaskularisationsinterventionen (koronare Bypassoperation oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) von 17,2% (Placebo) auf 11,3% (p <0,00001).

Überdies senkte Simvastatin signifikant das Risiko letaler und nicht-letaler zerebrovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, transiente ischämische Attacken) um 28% (p= 0,033; Simvastatin 75 Patienten, Placebo 102 Patienten).

Hinsichtlich nicht-kardiovaskulärer Mortalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Simvastatin verminderte das Risiko für schwerere koronare Ereignisse in ähnlichem Ausmass über den gesamten Bereich der Ausgangswerte von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Das Todesrisiko bei den über sechzigjährigen Patienten sank um 27% und bei den Patienten unter 60 Jahren um 37% (p <0,01 in beiden Altersgruppen). Da sich unter den Verstorbenen nur 53 Frauen befanden, konnte die Wirkung von Simvastatin auf die Mortalität bei den Frauen nicht ausreichend beurteilt werden. Jedoch verminderte Simvastatin das Risiko, schwerere koronare Ereignisse zu erleiden, um 34% (p= 0,012, 60 Frauen vs. 91 Frauen mit einem oder mehreren Ereignissen). Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde das Risiko von schwerwiegenden koronaren Ereignissen um 55% reduziert (p= 0,002).

In der «Heart Protection Studie (HPS)» wurden die Wirkungen der Therapie mit Simvastatin bei 20'536 Patienten – mit oder ohne Hyperlipidämie – beurteilt, die einem hohen Risiko für eine Herzkrankheit wegen Diabetes, Hirnschlag oder anderer Hirngefässkrankheit in der Vorgeschichte, peripherer Gefässerkrankung oder bestehender Herzkrankheit ausgesetzt waren. In dieser Multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 10'269 Patienten mit Simvastatin 40 mg pro Tag und 10'267 Patienten mit Placebo über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren behandelt. 6'793 Patienten (33%) hatten Ausgangswerte von LDL-Cholesterin unter 116 mg/dl, 5'063 Patienten (25%) hatten Ausgangswerte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl und 8'680 Patienten (42%) hatten Ausgangswerte über 135 mg/dl.

Die Behandlung mit Simvastatin 40 mg pro Tag verminderte im Vergleich zu Placebo das Risiko der Gesamtmortalität um 13% (p= 0,0003), zurückzuführen auf eine 18%-ige Reduktion der Todesfälle wegen Herzkrankheit (p= 0,0005); die Reduktion nicht-koronar bedingter Todesfälle war statistisch nicht signifikant. Simvastatin senkte auch das Risiko von bedeutenden koronaren Ereignissen (zusammengesetzter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod aufgrund einer koronaren Herzkrankheit) um 27% (p <0,0001). Simvastatin verminderte den Bedarf für eine koronare Revaskularisation (einschliesslich Bypass-Operation

am Herzen oder perkutane transluminale koronare Angioplastie [PTCA]) um 30% ($p < 0,0001$). Simvastatin verringerte das Risiko eines ischämischen Hirnschlages um 30% ($p < 0,0001$). Simvastatin verminderte ferner das Risiko einer Hospitalisation wegen Angina pectoris um 17% ($p < 0,0001$). Die Risiken von bedeutenden koronaren Ereignissen und von bedeutenden vaskulären Ereignissen (zusammengesetzter Endpunkt aus bedeutenden koronaren Ereignissen, Hirnschlag oder Revaskularisationsverfahren) wurden bei Patienten mit oder ohne Herzkrankheit einschliesslich Diabetikern und Patienten mit peripherer Krankheit um etwa 25% vermindert. Zusätzlich verringerte Simvastatin bei Patienten mit Diabetes das Risiko nicht-koronar bedingter arterieller Eingriffe. Die durch Simvastatin erzielte Risikoreduktion auf das erste bedeutende vaskuläre Ereignis waren nicht korreliert mit folgenden Studienvariablen: Alter und Geschlecht des Patienten, Ausgangswerte LDL-C, HDL-C, Triglyceride, Apolipoproteine A-1 oder B, Hypertonie, Kreatininwerten, Basistherapie mit Herzkreislaufmedikamenten (d.h. Aspirin, Betablocker, ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten), Raucherstatus, Alkoholkonsum oder Fettleibigkeit. 32% der Patienten in der Placebogruppe nahmen im Verlauf von 5 Jahren ein Statin (ausserhalb des Protokolls) ein, so dass die beobachteten Risikoreduktionen die tatsächliche Wirkung von Simvastatin unterbewerten.

In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multizenterstudie (Multicenter Anti-Atheroma Study [MAAS]) wurden 404 Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie (5,5–8,0 mmol/l) während 4 Jahren mit Diät und Simvastatin 20 mg/Tag ($n = 204$; 89% Männer) bzw. Placebo behandelt. Koronare Angiogramme wurden zu Beginn und nach 2 und 4 Jahren angefertigt. Simvastatin verlangsamte das Fortschreiten der Läsionen gemäss der mittels Angiogramm erhobenen durchschnittlichen Veränderung des minimalen ($p = 0,005$) und mittleren ($p = 0,026$) Durchmessers der Gefässlumina pro Patient signifikant (beides co-primäre Endpunkte als Hinweis auf herdförmige bzw. diffuse Veränderungen); gleiches gilt auch für die prozentuale Einengung des Gefässdurchmessers ($p = 0,003$). Unter Simvastatin war auch der Anteil der Patienten mit neuen Läsionen (Simvastatin 13%, Placebo 24%, $p = 0,009$) und neuen vollständigen Verschlüssen (5% vs. 11%, $p = 0,04$) signifikant geringer.

Die Resultate von Studien, welche die Dosis-Wirkung von Simvastatin bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie aufzeigen, sind nachfolgend dargestellt.

Bei einem Drittel der Patienten wurde eine Reduktion des LDL-Cholesterins von 53% und mehr mit der Dosis von 80 mg erreicht verglichen mit 46% mit der 40 mg Dosis. Die Reduktion des LDL-Cholesterins war im wesentlichen unabhängig vom Ausgangswert. Im Gegensatz dazu war die Reduktion der Triglyceride abhängig vom Ausgangswert der Triglyceride. Von den 664 unter 80 mg eingeschlossenen Patienten hatten 475 Patienten mit Plasmatriglyzeridwerten von $\leq 2,25$ mmol/l eine mittlere Reduktion der Triglyceride von 21%, während bei 189 Patienten mit Hypertriglyzeridämie ($> 2,25$ mmol/l) eine mittlere Senkung der Triglyceride von 36% resultierte. In diesen Studien wurden Patienten mit Triglyzeridwerten von $> 4,0$ mmol/l ausgeschlossen.

In einer kontrollierten klinischen Studie erhielten 12 Patienten im Alter von 15–39 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in 3 Gaben oder 80 mg pro Tag in 3 Gaben. Die durchschnittliche LDL-Cholesterinsenkung betrug 14% für die 40 mg Dosierung respektive 25% für die 80 mg Dosierung. Ein Patient mit fehlender LDL-Rezeptor-Funktion hatte eine LDL-Cholesterinsenkung von 41% mit der 80 mg Dosis.

Klinische Studien bei Jugendlichen im Alter von 10–17 Jahren

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 175 Patienten (99 Knaben und 76 Mädchen nach der Menarche) im Alter von 10–17 Jahren (Durchschnittsalter von 14,1 Jahren) und mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie für 24 Wochen (Basisstudie) zu Simvastatin oder Placebo randomisiert. Für den Einschluss in die Studie war ein LDL-Cholesterin-Wert zwischen 160 und 400 mg/dl (zwischen 4,1 mmol/liter und 10,4 mmol/liter) und mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterin-Wert > 189 mg/dl ($> 4,9$ mmol/liter) notwendig. Die Dosis von Simvastatin war 10 mg einmal täglich am Abend für die ersten 8 Wochen, 20 mg für die zweiten 8 Wochen, und danach 40 mg. In einer 24 Wochen dauernden Extension nahmen 144 Patienten teil und erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

Simvastatin senkte die Plasmawerte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, und Apolipoprotein B signifikant. Die Resultate der Extensionstudie nach 48 Wochen waren mit denjenigen der Basisstudie vergleichbar.

Nach 24 Wochen Behandlung, war der durchschnittlich erreichte LDL-Cholesterinwert 124,9 mg/dl (3,2 mmol/liter) (Bereich 64,0–289,0 mg/dl; 1,7 mmol/liter – 7,5 mmol/liter) in der mit Simvastatin 40 mg behandelten Gruppe im Vergleich zu 207,8 mg/dl (5,4 mmol/liter) (Bereich 128,0–334,0 mg/dl; 3,3 mmol/liter – 8,7 mmol/liter) in der Gruppe die Placebo erhielt.

Simvastatin senkte die durchschnittlichen Anfangswerte von Gesamtcholesterin um 26,5% (Placebo: 1,6% Zunahme), von LDL-Cholesterin um 36,8% (Placebo: 1,1% Zunahme), von Triglyzeriden um 7,9% (Placebo: 3,2% Zunahme), von Apolipoprotein B um 32,4% (Placebo: 0,5%), und erhöhte die durchschnittlichen Werte von HDL-Cholesterin um 8,3% (Placebo: 3,6%).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Simvastatin in der Kindheit bezüglich einer Reduktion der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

Pharmakokinetik

Absorption

In Analogie zum Modell beim Hund wird Simvastatin gut resorbiert.

Anhand einer i.v. Referenzdosis des Metaboliten L-654.969 (siehe «Metabolismus») wurde die Verfügbarkeit des L-654.969 nach oraler Verabreichung von Simvastatin im Kreislauf geschätzt. Auf Grund des ausgeprägten First-Pass-Effektes fand sich ein Wert von weniger als 5% der verabreichten Dosis.

In Untersuchungen der Dosis-Proportionalität fanden sich für Dosen von 5, 10, 20, 60, 90 und 120 mg keine erheblichen Abweichungen vom linearen AUC-Nachweis der Inhibitoren im Kreislauf. In Bezug auf den Nüchternzustand wurde das Plasmaprofil der Inhibitoren nicht beeinflusst, wenn Simvastatin unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht wurde. Die Pharmakokinetik einzelner und mehrerer Dosen von Simvastatin liess keine Anhäufung des Wirkstoffs durch die Wiederholung der Dosis erkennen. In allen pharmakokinetischen Studien wurde die maximale Plasmakonzentration der Inhibitoren nach 1,3 bis 2,4 Stunden erreicht.

Distribution

Simvastatin wird als erstes von der Leber, dem hauptsächlichen Organ seiner Aktivität, aufgenommen. Äquivalente des Wirkstoffs werden dann durch die Galle ausgeschieden (siehe «Elimination»). Simvastatin und sein Metabolit L-654.969 sind weitgehend an menschliche Plasmaproteine gebunden (95%). Deshalb ist die systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffs niedrig.

Metabolismus

Simvastatin wird über CYP3A4 metabolisiert, hat aber keine inhibitorische CYP3A4-Aktivität. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass Plasmaspiegel anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, beeinflusst werden. Potente Inhibitoren von CYP3A4 können das Myopathierisiko durch Verminderung der Elimination von Simvastatin erhöhen.

Simvastatin ist ein inaktives Lakton, das *in vivo* leicht zur entsprechenden Beta-Hydroxysäure, L-654.969, einem wirksamen Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert wird. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase ist der Ausgangspunkt für pharmakokinetische Studien der Beta-Hydroxysäure-Metaboliten (aktive Inhibitoren) und, nach erfolgter basischer Hydrolyse, der aktiven und der latenten Inhibitoren (Gesamt-Inhibitoren). Beide werden nach der Zufuhr von Simvastatin im Plasma bestimmt. Im Plasma finden sich, als hauptsächliche Metaboliten des Simvastatins, das L-654.969 und vier weitere aktive Metaboliten.

Elimination

In einer Verteilungsstudie mit ¹⁴C-markiertem Simvastatin wurden 100 mg (20 µCi) als Kapseln verabreicht (5× 20 mg) und anschliessend Blut, Urin und Faeces gesammelt. 13% der Radioaktivität fanden sich im Urin, 60% in den Faeces. Der letztere Wert entspricht sowohl dem gallengängigen Anteil der Substanz als auch dem nicht resorbierten Wirkstoff. Weniger als 0,5% der verabreichten Dosis wurden im Urin in Form der HMG-CoA-Reduktasehemmer gefunden. Im Plasma entsprachen die Inhibitoren 14% (aktive Inhibitoren), beziehungsweise 28% (Gesamt-Inhibitoren) der totalen Radioaktivität. Dies deutet darauf hin, dass die meisten vorhandenen Anteile inaktive oder schwache Inhibitoren waren. Die Halbwertszeit des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten beträgt nach intravenöser Injektion 1,9 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer Studie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) waren die Plasmakonzentrationen der Gesamtinhibitoren nach einer Einzeldosis eines verwandten HMG-CoA-Reduktasehemmers ungefähr zweimal höher als jene bei gesunden Freiwilligen.

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie ergab bei Patienten im Alter von 70–78 Jahren um ca. 45% höhere mittlere Plasmawerte von Simvastatin als bei Patienten im Alter von 18–30.

Pädiatrie

Für die Anwendung bei Kindern unter 10 Jahren gibt es keine Erfahrungen.

Präklinische Daten

Basierend auf konventionellen Tierstudien bezüglich Pharmakodynamik, Toxikologie bei Mehrfachdosierungen, Genotoxizität und Karzinogenität wurden für die Patienten keine weiteren Risiken beobachtet, ausser denjenigen, die aufgrund der pharmakologischen Mechanismen erwartet wurden. Bei den verträglichen Maximaldosen in Ratten und Kaninchen führte Simvastatin zu keinen fetalen Missbildungen und hatte keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung. Die Empfehlungen unter dem Abschnitt Schwangerschaft/Stillzeit sollten aber berücksichtigt werden.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP.» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15–25 °C), in der Originalverpackung vor Licht geschützt und für Kinder unerreikbaar aufbewahren.

Zulassungsnummer

60157 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Actavis Switzerland AG, 8105 Regensdorf.

Stand der Information

November 2010.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2011 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [20.01.2011]