



**Datum:** 06.05.2014  
**Kontakt:** Veronika Iro  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43(0)505 55 –36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-140430-00023-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## PHV-issue: Simvastatin – hältige Arzneispezialitäten– Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf einer Routinesignaldetektion kam das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee in der Sitzung vom April 2014 zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Simvastatin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Sollte die Information bereits in Fach- und Gebrauchsinformation enthalten sein, betrachten Sie dieses Schreiben bitte als gegenstandslos.

### Fachinformation

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

##### Verringerte Transportproteinfunktion

Die verringerte Funktion der Leber-OATP-Transportproteine (Organo-Anion-Transporter) kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Reduzierte Wirksamkeit kann in Folge einer Hemmung durch interagierende Medikamente (z.B. Ciclosporin) oder bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 c.521T>C Genotyps sind, auftreten. Bei Patienten, die Träger des SLCO1B1 Gens Allel (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko bezogen auf Myopathie durch hohe Dosen (80 mg) von Simvastatin liegt im Allgemeinen bei etwa 1% (ohne Durchführung von Gentests). Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH –Studie haben homozygote C-Allel Träger (auch genannt CC) die mit 80 mg behandelt wurden, ein 15%iges Risiko für Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei heterozygoten C-Allel Träger (CT) bei 1,5% liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).



Es sollte die Genotypisierung für die Anwesenheit des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung für einzelne Patienten vor dem Verschreiben von 80 mg Simvastatin ernsthaft in Betracht gezogen werden. Bei jenen, die den CC-Genotyp tragen, sollen hohe Dosen vermieden werden. Allerdings kann aufgrund des Fehlens dieses Gens im Zuge einer Genotypisierung das Auftreten von Myopathie nicht ausgeschlossen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Elimination

Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen.

### Spezielle Patientengruppen

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