

Samenvatting van de productkenmerken

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Accord 10mg filmomhulde tabletten
Simvastatine Accord 20mg filmomhulde tabletten
Simvastatine Accord 40mg filmomhulde tabletten
Simvastatine Accord 80mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg simvastatine.
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg simvastatine.
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg simvastatine.
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg simvastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat
Eén filmomhulde tablet bevat 70 mg lactosemonohydraat.
Eén filmomhulde tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.
Eén filmomhulde tablet bevat 280 mg lactosemonohydraat.
Eén filmomhulde tablet bevat 560 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Simvastatine Accord 10mg-filmomhulde tabletten:

Lichtroze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CS' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Simvastatine Accord 20mg-filmomhulde tabletten:

Lichtroze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CT' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Simvastatine Accord 40mg-filmomhulde tabletten:

Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CU' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Simvastatine Accord 80mg-filmomhulde tabletten:

Roze, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'CV' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dislipidemie, als aanvulling op een dieet wanneer de respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende is.

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) als aanvulling op een dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke aanvullende behandelingen niet passend zijn.

Cardiovasculaire preventie

Vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met manifeste atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of diabetes mellitus, met normale of verhoogde cholesterolspiegels, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren en andere cardioprotectieve behandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsbereik is 5-80 mg/dag simvastatine oraal toegediend als een enkelvoudige dosis in de avond. Aanpassingen van de dosering moeten, indien nodig, worden gemaakt met tussenpozen van minimaal 4 weken, tot een maximum van 80 mg/dag toegediend als een enkelvoudige dosis in de avond. De dosis van 80 mg wordt alleen aanbevolen voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico van cardiovasculaire complicaties bij wie de beoogde behandelingsresultaten bij lagere doses niet zijn bereikt en indien de voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet en moet dit dieet tijdens de behandeling met simvastatine voortzetten. De gebruikelijke aanvangsdosis is 10-20 mg toegediend als een enkelvoudige dosis 's avonds. Patiënten bij wie een sterke verlaging van de LDC-C (meer dan 45%) noodzakelijk is, kunnen beginnen met 20-40 mg/dag toegediend als een enkelvoudige dosis 's avonds. Eventuele noodzakelijke aanpassingen van de dosering moeten worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Op grond van de resultaten van een gecontroleerd klinisch onderzoek is de aanbevolen startdosering 40 mg/dag 's avonds. Simvastatine moet bij deze patiënten worden gebruikt als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke aanvullende behandelingen niet beschikbaar zijn.

Voor patiënten die tegelijkertijd met simvastatine lomitapide gebruiken, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 40 mg/dag (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Cardiovasculaire preventie

Voor patiënten met een hoog risico van coronaire hartziekte (CHZ, met of zonder hyperlipidemie) is de gebruikelijke dosis simvastatine 20 tot 40 mg/dag toegediend als enkelvoudige dosis 's avonds. De medicamenteuze behandeling kan tegelijk met dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Eventuele noodzakelijke aanpassingen van de dosering moeten worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gelijktijdige behandeling

Simvastatine is effectief als monotherapie of in combinatie met galzuurbindende harsen. Toediening moet echter > 2 uur voor of > 4 uur na toediening van een galzuurbindende hars plaatsvinden.

Bij patiënten die simvastatine gelijktijdig met fibraten (uitgezonderd gemfibrozil [zie rubriek 4.3], of fenofibraat) gebruiken, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil, diltiazem of geneesmiddelen die elbasvir of grazoprevir bevatten, gelijktijdig met simvastatine gebruiken, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag. (Zie rubriek 4.4 en 4.5.)

Verminderde nierwerking

Bij patiënten met matig verminderde nierwerking zouden aanpassingen van de dosering niet nodig moeten zijn.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten doses hoger dan 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen en, indien noodzakelijk, met voorzichtigheid worden toegepast.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen en adolescenten (jongens in Tanner-stadium II of hoger en meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueren, 10-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie, is de aanbevolen startdosering 10 mg eenmaal daags, 's avond in te nemen. Kinderen en adolescenten moeten op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet voordat met de simvastatinebehandeling wordt begonnen; dit dieet moet gedurende de behandeling met simvastatine worden voortgezet.

De aanbevolen dosis ligt tussen 10 en 40 mg per dag; de maximale aanbevolen dosis is 40 mg per dag. De dosis moet individueel worden aangepast op basis van het aanbevolen behandelingsdoel, zoals aangegeven in de pediatrische behandelingsaanbevelingen (zie

rubriek 4.4 en 5.1). Bij dosisaanpassingen moet een interval van ten minste 4 weken worden aangehouden.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Simvastatine is bedoeld voor orale toediening. Simvastatine kan als enkelvoudige dosis 's avonds worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen.
- Zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers [bijv. nelfinavir], boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Patiënten met HoHF: gelijktijdige toediening van lomitapide met doses simvastatine > 40 mg (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

Incidenteel veroorzaakt simvastatine, net als andere remmers van HMG-CoA-reductase, myopathie die zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinasespiegel (CK) tien maal hoger dan de bovengrens van het normale bereik (ULN). Myopathie neemt soms de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinerurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. De kans op myopathie neemt toe bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma (d.w.z. verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur), wat voor een deel het gevolg kan zijn van geneesmiddelen die interfereren met het simvastatinemetabolisme en/of transportroutes (zie rubriek 4.5).

Net als geldt voor andere HMG-CoA-reductaseremmers, is het risico van myopathie/rabdomyolyse dosisafhankelijk. In de databank van een klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld, waarvan 24.747 (ongeveer 60%) in onderzoeken waren betrokken met een mediane follow-up van ten minste 4 jaar, bedroeg de incidentie van myopathie ongeveer 0,03%, 0,08% en 0,61% met respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd en werden enkele geneesmiddelen die interacties vertoonden, uitgesloten.

In een klinisch onderzoek waarin patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met simvastatine 80 mg/dag werden behandeld (gemiddelde follow-up

van 6,7 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% vergeleken met 0,02% onder de patiënten die 20 mg/dag kregen. Ongeveer de helft van de gevallen van myopathie deed zich voor tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk van de vervolgjaren van de behandeling was ongeveer 0,1%. (Zie rubriek 4.8 en 5.1.)

Het risico op myopathie is bij patiënten die simvastatine 80 mg gebruiken groter dan met andere statinegebaseerde therapieën met een vergelijkbare LDL-C-verlaging. Daarom moet de 80 mgdosis van simvastatine alleen worden toegepast bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die met de lagere doses hun streefwaarden niet hebben gehaald en als de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's. Bij patiënten die simvastatine 80 mg gebruiken en die een middel nodig hebben dat interacties geeft, moet een lagere dosis van simvastatine of een alternatieve statinegebaseerde therapie met minder kans op geneesmiddelinteracties worden gebruikt (zie hieronder Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddelinteracties te verminderen en rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten zijn behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane opvolgtijd 3,9 jaar), kwam myopathie voor bij ongeveer 0,05 % van de patiënten die van niet-Chinese afkomst waren (n = 7367) vergeleken met 0,24 % van de patiënten van Chinese afkomst (n = 5468). Hoewel de enige Aziatische populatie beoordeeld in dit klinisch onderzoek van Chinese afkomst was, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van simvastatine aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosering gebruikt worden.

Verminderde functie van transporteiwitten

Verminderde functie van OATP transporteiwitten in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en het risico op myopathie en rhabdomyolyse doen toenemen. Verminderde functie kan zich voordoen als resultaat van remming door geneesmiddelen die interacties vertonen (bv. ciclosporine) of bij patiënten die dragers zijn van het SLCO1B1 c.521T>C-genotype.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-allel (c.521T>C), dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een grotere kans op myopathie. Het risico op myopathie gerelateerd aan hoge dosis (80 mg) simvastatine is in het algemeen ongeveer 1 %, zonder genetisch onderzoek. Op basis van de resultaten van het SEARCH onderzoek, hebben dragers van het homozygote C-allel (ook wel CC genaamd) die worden behandeld met 80 mg een risico van 15 % op myopathie binnen één jaar, terwijl het risico bij dragers van het heterozygote C-allel (CT) 1,5 % bedraagt. Het overeenkomstige risico is 0,3 % bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Waar beschikbaar zou genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel moeten worden overwogen als deel van de voordelen/risico-beoordeling voor het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en hoge doses zouden voorkomen moeten worden bij degenen die drager zijn van het CC-genotype. Echter, de afwezigheid van dit gen tijdens de genotypering sluit niet uit dat myopathie nog steeds kan voorkomen.

Meting creatinekinase

Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of bij een bestaande plausibele alternatieve oorzaak van een CK-toename aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegels bij baseline significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), moeten de spiegels binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór behandeling

Alle patiënten die op behandeling met simvastatine worden ingesteld of bij wie de dosis simvastatine wordt verhoogd, moeten worden ingelicht over het risico van myopathie en worden geïnstrueerd onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk te melden.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. Om een referentiebaselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen vóór instelling van een behandeling de CK-spiegel worden gemeten:

- ouderen (leeftijd > 65 jaar)
- vrouwelijk geslacht
- nierfunctiestoornis
- onbehandelde hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- alcoholmisbruik.

In dergelijke situaties moet het risico van behandeling tegen het mogelijke voordeel worden afgewogen en wordt klinische monitoring aanbevolen. Als zich bij een patiënt bij behandeling met een fibraat of statine eerder een spieraandoening heeft voorgedaan, moet behandeling met een ander middel uit dezelfde klasse altijd voorzichtig worden ingesteld. Als de CK-spiegels bij baseline aanzienlijk verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), mag de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens behandeling

Als zich bij een patiënt tijdens behandeling met een statine spierpijn, -zwakte of -krampen voordoen, moet de CK-spiegel worden gemeten. Als deze spiegels, zonder zware lichamelijke inspanning, aanzienlijk verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$) blijken te zijn, moet de behandeling worden stopgezet. Als de spierverschijnselen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, ook al zijn de CK-spiegels $< 5 \times \text{ULN}$, kan stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als om welke reden dan ook myopathie wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling. (zie rubriek 4.8).

Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels zich weer normaliseren, kan herintroductie van de statine of introductie van een alternatieve statine in de laagste dosis en onder nauwlettende controle worden overwogen.

Onder patiënten die tot een dosis van 80 mg werden getitreerd, werd een hogere incidentie van myopathie waargenomen (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om periodieke CK-metingen uit te voeren aangezien dit van nut kan zijn bij het identificeren van subklinische gevallen van myopathie. Er bestaat echter geen garantie dat myopathie door dit soort controles wordt voorkomen.

Enkele dagen voor een electieve zware chirurgische ingreep en wanneer er sprake is van een ernstige medische of chirurgische aandoening moet de behandeling met simvastatine tijdelijk worden stopgezet.

Maatregelen ter verlaging van het risico van door geneesmiddelinteracties veroorzaakte myopathie (zie ook rubriek 4.5)

Het risico van myopathie en rabdomyolyse is aanzienlijk verhoogd bij gelijktijdig gebruik van simvastatine met krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers [bijv. Nelfinavir], boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), evenals met gemfibrozil, ciclosporine en danazol. Het gebruik van deze geneesmiddelen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Het risico van myopathie en rabdomyolyse is ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses simvastatine (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Het risico van myopathie, inclusief rabdomyolyse, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statinen (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met HoFH kan dit risico stijgen door gelijktijdig gebruik van lomitapide en simvastatine.

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers [bijv. nelfinavir], boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) onvermijdelijk is, moet de therapie met simvastatine gedurende die behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht wanneer simvastatine wordt gecombineerd met bepaalde andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil, diltiazem (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige inname van grapefruitsap en simvastatine moet worden vermeden.

Het gebruik van simvastatine met gemfibrozil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Vanwege het verhoogde risico op myopathie en rabdomyolyse, mag de dosis simvastatine niet hoger dan 10 mg/dag zijn bij patiënten die simvastatine gebruiken met

andere fibraten, uitgezonderd fenofibraat (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van fenofibraat met simvastatine, omdat beide middelen in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Simvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart. In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van simvastatine en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Gelijktijdig gebruik van simvastatine in doses hoger dan 20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoHF moet het gecombineerde gebruik van simvastatine in doses hoger dan 40 mg/dag met lomitapide worden vermeden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met simvastatine, met name hogere doses simvastatine, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Wanneer simvastatine samen met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 20 mg simvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). Gelijktijdige toediening van middelen die BCRP-remmers zijn (bijvoorbeeld elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie; daarom moet, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, een dosisaanpassing van simvastatine worden overwogen. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine is niet onderzocht; echter, **de dosis simvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten** (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame gevallen van myopathie/rhabdomyolyse gemeld die in verband zijn gebracht met de gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidenmodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur); elk van beide middelen kan bij toepassing als monotherapie myopathie veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehalten die goed onder controle waren, die simvastatine 40 mg/dag, met of zonder ezetimibe 10 mg gebruikten, is geen aanvullende

verbetering van cardiovasculaire resultaten verkregen met de toevoeging van lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsdië combinatietherapie met simvastatine en lipidenmodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, de potentiële voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling en wanneer de dosering van een van deze geneesmiddelen wordt verhoogd.

Daarnaast werd in dit onderzoek vastgesteld dat de incidentie van myopathie ongeveer 0,24 % bedroeg bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, in vergelijking met 1,24 % bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg, of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg en nicotinezuur met gemodificeerde vrijgifte/laropirant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

De structuur van acipimox is gerelateerd aan die van niacine. Alhoewel acipimox niet onderzocht werd, is het risico op spiergerelateerde toxische effecten mogelijk vergelijkbaar met die van niacine.

Daptomycine

Er zijn gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse gemeld met HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine) die tegelijk met daptomycine werden toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine, aangezien beide middelen myopathie en/of rhabdomyolyse kunnen veroorzaken wanneer ze alleen worden toegediend. Overwogen moet worden om de behandeling met simvastatine tijdelijk te staken bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van daptomycine voor meer informatie over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine) en voor verdere richtlijnen omtrent monitoring (zie rubriek 4.5).

Invloed op de lever

In klinische onderzoeken hebben zich aanhoudende verhogingen (tot $> 3 \times$ ULN) van de serumtransaminasen voorgedaan bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen toegediend. Wanneer de behandeling met simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de transaminasespiegels doorgaans langzaam tot waarden van voor de behandeling.

Aanbevolen wordt vóór instelling van de behandeling de leverfunctie te controleren en daarna wanneer dat klinisch is geïndiceerd. Patiënten die tot een dosis van 80 mg worden getitreerd, moeten voorafgaand aan titratie, 3 maanden na titratie tot de 80mg-dosis en vervolgens periodiek (bijv. elk half jaar) in het eerste jaar van de behandeling extra worden gecontroleerd. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie verhoogde serumtransaminasespiegels ontstaan; bij deze patiënten moeten de metingen onmiddellijk worden herhaald en vervolgens vaker worden uitgevoerd. Als de

transaminasespiegels blijken te stijgen, in het bijzonder als ze toenemen tot 3 x ULN en aanhouden, moet de behandeling met simvastatine worden stopgezet. Let op dat het ALT met spieren kan samenhangen; als het ALT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven *Myopathie/rabdomyolyse*).

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines gebruiken, waaronder simvastatine. Als er ernstige leverschade met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens behandeling met simvastatine, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart simvastatine dan niet.

Het middel moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren.

Net als geldt voor andere lipidenverlagende middelen, zijn na behandeling met simvastatine matige verhogingen (< 3 x ULN) van de serumtransaminasen gemeld. Deze veranderingen deden zich snel na instelling van behandeling met simvastatine voor, waren vaak van voorbijgaande aard, gingen niet gepaard met symptomen en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging van het vasculaire risico met een statine en moet daarom geen reden zijn om de behandeling met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gecontroleerd volgens de landelijke richtlijnen.

Interstitiële longziekte

Er zijn gevallen van interstitiële longziekte gemeld bij gebruik van sommige statines inclusief Simvastatine Accord, vooral bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit dyspnoe, een niet-productieve hoest en een afname van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft gekregen moet de behandeling met statines worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van simvastatine zijn onderzocht bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie in een gecontroleerde klinische studie bij jongens in Tanner-stadium II of hoger en meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden. Patiënten die met simvastatine werden behandeld, ervoeren een bijwerkingenprofiel dat over het algemeen vergelijkbaar was met dat van patiënten die placebo kregen. Naar doses hoger dan 40 mg is geen onderzoek gedaan bij deze populatie. Bij deze beperkte, gecontroleerde studie was er geen waarneembaar effect op de groei of de seksuele ontwikkeling bij adolescente jongens en meisjes, noch enig effect op de lengte van de menstruatiecyclus bij meisjes. (Zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.1) Adolescente meisjes moeten advies krijgen over passende anticonceptiva wanneer ze

behandeling met simvastatine ondergaan (zie rubriek 4.3 en 4.6). Bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht voor behandelperiodes langer dan 48 weken en de langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele ontwikkeling zijn onbekend. Simvastatine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij prepuberale kinderen en meisjes die nog niet menstrueren.

Hulpstof

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-Co-A-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transporterroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

Raadpleeg de productinformatie van alle geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om meer informatie te verkrijgen over hun potentiële interacties met simvastatine en/of over hun potentieel tot enzym- en transporter veranderingen en over mogelijke aanpassingen van dosering en doseerschema.

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipidenverlagende geneesmiddelen die bij toepassing als monotherapie myopathie kunnen veroorzaken

Het risico van myopathie, waaronder ook rabdomyolyse, is verhoogd bij gelijktijdige toediening met fibraten. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die resulteert in verhoogde plasmaspiegels van simvastatine (zie hieronder Farmacokinetische interacties en rubriek 4.3 en 4.4). Wanneer simvastatine en fenofibraat tegelijk worden toegediend, zijn er geen aanwijzingen dat het risico van myopathie hoger is dan de som van de risico's van de middelen afzonderlijk. Voor andere fibraten zijn er onvoldoende farmacovigilantiegegevens en farmacokinetische gegevens beschikbaar. Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn in verband gebracht met het gelijktijdige gebruik van simvastatine en lipidenmodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

De aanbevelingen voor het voorschrijven van middelen die interacties vertonen, zijn in onderstaande tabel samengevat (verder bijzonderheden staan vermeld in de tekst; zie ook rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met een verhoogd risico van myopathie/rabdomyolyse	
Interactievertone middelen	Aanbevelingen voor voorschrijven

<i>Krachtige CYP3A4-remmers, bijv.:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Claritromycine Telitromycine Hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Nefazodon Cobicistat Boceprevir Telaprevir Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontraïndiceerd met simvastatine
Andere fibraten (behalve fenofibraat)	Niet meer dan 10 mg simvastatine per dag
Fusidinezuur	Wordt niet aanbevolen met simvastatine.
Niacine (nicotinezuur (≥ 1 g/dag))	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen in combinatie met simvastatine
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipine Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 20 mg simvastatine per dag
Lomitapide	Voor patiënten met HoHF: de dosis van 40 mg simvastatine per dag mag niet worden overschreden
Daptomycine	Overwogen moet worden om de behandeling met simvastatine tijdelijk te staken bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4).
Grapefruitsap	Vermijd grapefruitsap bij inname van simvastatine

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties in samenhang met CYP3A4-remmers

Simvastatine is een substraat voor cytochroom P450-3A4. Krachtige remmers van cytochroom P450-3A4 verhogen het risico van myopathie en rbdomyolyse doordat de remmende werking van HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine verhogen. Dergelijke remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling

aan simvastatinezuur (de werkzame bèta-hydroxyzuurmetaboliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met meer dan een factor 11.

Combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, is gecontra-indiceerd, evenals gebruik met gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) onvermijdelijk is, moet de therapie met simvastatine gedurende die behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht wanneer simvastatine wordt gecombineerd met bepaalde andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Fluconazol

Er zijn zeldzame gevallen van rhabdomyolyse bij de gelijktijdige toediening van simvastatine and fluconazol gemeld (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met simvastatine is het risico op myopathie/rabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van ciclosporine gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De toename van de AUC voor simvastatinezuur is waarschijnlijk deels het gevolg van remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol

Het risico van myopathie en rabdomyolyse is verhoogd bij gebruik van danazol in combinatie met simvastatine; daarom is gelijktijdig gebruik met danazol gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil verhoogde de AUC van simvastatinezuur met een factor van 1,9, mogelijk door remming van de glucuronideringsroute en/of OATP1B1 (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik met gemfibrozil is gecontraïndiceerd.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide middelen leiden. Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet simvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Amiodaron

Het risico van myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van amiodaron met simvastatine (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen toegediend. Daarom mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met amiodaron.

Calciumkanaalblokkers

- ***Verapamil***
Het risico op myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van verapamil met simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch *onderzoek* verhoogde toediening in combinatie met verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk deels door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig verapamil krijgen toegediend, niet hoger zijn dan 20 mg/dag.
- ***Diltiazem***
Het risico op myopathie en rhabdomyolyse is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diltiazem.
- ***Amlodipine***
Patiënten die gelijktijdig amlodipine en simvastatine krijgen, hebben een verhoogd risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van amlodipine de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met amlodipine.

Lomitapide

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse kan toenemen door gelijktijdige toediening van lomitapide met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met HoFH die gelijktijdig met lomitapide worden behandeld moet daarom de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 40 mg/dag.

Matige remmers van CYP3A4

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met simvastatine, met name hogere doses simvastatine, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben (zie rubriek 4.4).

Remmers van het transporteiwit OATP1B1

Simvastatinezuur is een substraat van het transporteiwit OATP1B1. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers van het transporteiwit OATP1B1 zijn kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatinezuur en tot een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van BCRP, waaronder elbasvir en grazoprevir, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Niacine (nicotinezuur)

Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn in verband gebracht met het gelijktijdige gebruik van simvastatine en lipidenmodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur). In een farmacokinetisch onderzoek resulteerde de gelijktijdige toediening van een enkele dosis nicotinezuur met verlengde afgifte 2 g en simvastatine 20 mg in een matige verhoging van het AUC van simvastatine en simvastatinezuur, en van de C_{max} van de plasmaconcentraties van simvastatinezuur.

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt cytochroom P450-3A4. Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 7. Inname van 240 ml grapefruitsap 's ochtends en simvastatine 's avonds leidde ook tot een verhoging met een factor 1,9. Daarom moet inname van grapefruitsap tijdens behandeling met simvastatine worden vermeden.

Colchicine

Er zijn meldingen gedaan van myopathie en rabdomyolyse bij het gelijktijdige gebruik van colchicine en simvastatine bij patiënten met verminderde nierwerking. Aangeraden wordt om dit soort patiënten die deze combinatie nemen goed te controleren.

Daptomycine

Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.4).

Rifampicine

Aangezien rifampicine CYP-3A4 sterk induceert, kan bij patiënten die een langdurige behandeling met rifampicine ondergaan (bijv. behandeling van tuberculose) de doeltreffendheid van Simvastatine Accord afnemen. Bij een farmacokinetische studie met vrijwilligers, was de AUC voor simvastatinezuur gedaald met 93 % bij gelijktijdige toediening van rifampicine.

Invloed van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Simvastatine remt cytochroom P450 3A4 niet. Daarom wordt niet verwacht dat simvastatine invloed heeft op de plasmaconcentraties van stoffen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4.

Orale anticoagulantia

In twee klinische onderzoeken, één bij normale vrijwilligers en het andere bij patiënten met hypercholesterolemie, leidde simvastatine 20-40 mg/dag tot een matige versterking van het effect van cumarineanticoagulantia: de protrombinetijd, vermeld als International Normalized Ratio (INR), nam vanaf een baselinewaarde van 1,7 toe tot 1,8 en van 2,6 tot 3,4 in de onderzoeken met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame gevallen van verhoogde INR gemeld. Bij patiënten die cumarineanticoagulantia gebruiken, moet de protrombinetijd worden gemeten voordat de

behandeling met simvastatine wordt ingesteld; in de beginfase van de behandeling moet dit vaak genoeg worden herhaald om te kunnen vaststellen of er geen sprake is van sterke veranderingen in de protrombinetijd. Zodra een stabiele protrombinetijd is vastgesteld, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met tussenpozen die normaliter voor patiënten op cumarineanticoagulantia worden aanbevolen.

Als de dosis simvastatine wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken, niet gepaard gegaan met bloeding of met veranderingen in de protrombinetijd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Simvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met simvastatine uitgevoerd. Na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers zijn er zeldzame gevallen van aangeboren afwijkingen gemeld. Maar in een analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij in het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer had plaatsgevonden, was de incidentie van aangeboren afwijkingen vergelijkbaar met die in de algemene populatie. Dit aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een toename van aangeboren afwijkingen met een factor 2,5 of meer ten opzichte van de achtergrondincidentie uit te sluiten.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de incidentie van aangeboren afwijkingen bij nakomelingen van patiënten die simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer gebruiken, afwijkt van die waargenomen in de algemene populatie, kan behandeling van de moeder met simvastatine bij de foetus resulteren in een verlaging van de concentratie mevalonaat, een precursor van de cholesterolbiosynthese.

Atherosclerose is een chronisch proces en staken van het gebruik van lipidenverlagende middelen tijdens de zwangerschap heeft waarschijnlijk weinig invloed op het langetermijnrisico waarmee primaire hypercholesterolemie gepaard gaat. Daarom moet Simvastatine niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met simvastatine moet voor de duur van de zwangerschap worden onderbroken of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is. (Zie rubriek 4.3 en 5.3.)

Borstvoeding

Het is niet bekend of simvastatine of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, moeten vrouwen die simvastatine gebruiken hun kind geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van simvastatine op de vruchtbaarheid bij de mens. Simvastatine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simvastatine heeft niet of nauwelijks invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men moet er bij het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines echter rekening mee houden dat in de postmarketingervaringen in zeldzame gevallen duizeligheid is gemeld.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de volgende ongewenste voorvallen die tijdens klinische onderzoeken en/of sinds de introductie van het product zijn gemeld, wordt gecategoriseerd op grond van hun incidentie in grootschalige, langdurige, placebogecontroleerde klinische onderzoeken, onder meer HPS en (4S) met respectievelijk 20.536 en 4444 patiënten (zie rubriek 5.1). Voor HPS werden alleen de ernstige ongewenste voorvallen geregistreerd, evenals myalgie, verhoging van serumtransaminasen en van CK. Voor 4S werden alle hieronder vermelde ongewenste voorvallen geregistreerd. Als in deze onderzoeken de incidentie met simvastatine lager dan of gelijk was aan die met placebo en er waren overeenkomende, spontaan gemelde voorvallen met een redelijkerwijs aan te nemen causaal verband, dan werden deze bijwerkingen onder 'zelden' ingedeeld.

In HPS (zie rubriek 5.1), waarin opgenomen 20.536 patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg/dag (n = 10.269) of met placebo (n = 10.267), was gedurende de gemiddelde 5 jaar van het onderzoek het veiligheidsprofiel van patiënten die met simvastatine 40 mg werden behandeld vergelijkbaar met dat van met placebo behandelde patiënten. Het percentage stopzettingen wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (4,8% bij met simvastatine 40 mg behandelde patiënten versus 5,1% bij patiënten behandeld met placebo). De incidentie van myopathie was < 0,1% bij patiënten behandeld met simvastatine 40 mg. Verhoging van de transaminasen (> 3 x ULN bevestigd met een tweede bepaling) trad op bij 0,21 % (n = 21) van de met simvastatine 40 mg behandelde patiënten vergeleken met 0,09% (n = 9) bij patiënten die met placebo werden behandeld.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt aangeduid:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)

Soms ($\geq 1/1000$, < 1/100)

Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1000)

Zeer zelden (<1/10.000),

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: slapeloosheid

Niet bekend: depressie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie.

Zeer zelden: geheugenverlies,

Oogaandoeningen

Zelden: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden: obstipatie, buikpijn, flatulentie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: huiduitslag, pruritus, alopecia

Zeer zelden: lichenoïde geneesmiddelenerupties

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden: myopathie*, (inclusief myositis), rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkrampen

* In een klinisch onderzoek kwam myopathie vaker voor bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag dan bij patiënten die werden behandeld met 20 mg/dag (respectievelijk 1,0% versus 0,02%) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zeer zelden: spierruptuur

Niet bekend: tendinopathie, soms verergerd door scheuring, immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)**

** *Zeer zelden* zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door: persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie

Niet bekend: erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: asthenie

In zeldzame gevallen is een duidelijk overgevoeligheidssyndroom met enkele van de volgende kenmerken gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bezinkingsnelheid (bse), artritis en artralgie, urticaria, fotosensibiliteit, koorts, 'flushing', dyspnoe en malaise.

Onderzoeken:

Zelden: toename in serumtransaminase (alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase, γ -glutamyl-transpeptidase) (zie rubriek 4.4 *Invloed op de lever*), verhoogde alkalische fosfatase; verhoogde serum CK-spiegels (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld.

Er zijn in samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwarring) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen nieternstig en reversibel bij stopzetting van de statine, met wisselende tijden tot begin van de symptomen (1 dag tot jaren) en verdwijnen van de symptomen (mediaan 3 weken).

Bij sommige statines zijn de volgende andere bijwerkingen gemeld:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele disfunctie.
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Pediatrische patiënten

In een 48 weken durende studie bij kinderen en adolescenten (jongens in Tanner-stadium II of hoger en meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden) van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 175), bleken de veiligheid en verdraagbaarheid bij de groep die werd behandeld met simvastatine over het algemeen vergelijkbaar met die bij de groep die placebo kreeg. De langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele ontwikkeling zijn onbekend. Er zijn nog onvoldoende gegevens over bijwerkingen beschikbaar na een jaar behandeling. (Zie rubriek 4.2, 4.4, en 5.1.)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Tot op heden zijn er enkele gevallen van overdosering gemeld; de maximale ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Er bestaat geen specifieke behandeling in het geval van overdosis. In dergelijke gevallen dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmer

ATC-code: C10A A01

Werkingsmechanisme

Na orale inname wordt simvastatine, dat een onwerkzaam lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de corresponderende werkzame bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel normale als verhoogde LDL-C-concentraties te verlagen. LDL wordt gevormd uit 'very-low-density protein' (VLDL) en wordt overwegend gekataboliseerd via de 'high affinity' LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van simvastatine omvat mogelijk zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met als gevolg een verminderde vorming en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Ook het apolipoproteïne B daalt tijdens behandeling met simvastatine aanzienlijk. Daarnaast induceert simvastatine een matige verhoging van het HDL-C en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen worden de ratio's van totaal/HDL-C en LDL/HDL-C verlaagd.

Klinische veiligheid en werkzaamheid

Hoog risico op coronaire hartziekte (CHZ) of bestaande coronaire hartziekte

In de Heart Protection Study (HPS) werden de effecten van behandeling met simvastatine beoordeeld bij 20.536 patiënten (leeftijd 40-80 jaar), met of zonder hyperlipidemie en met coronaire hartziekte, ander occlusief arterieel lijden of diabetes mellitus. In dit onderzoek werden gedurende gemiddeld 5 jaar 10.269 patiënten behandeld met simvastatine 40 mg/dag en 10.267 patiënten met placebo. Bij baseline hadden 6793 patiënten (33%) een LDL-C-spiegel lager dan 3,0 mmol/l (116 mg/dl), 5063 patiënten (25%) een spiegel van 3,0-3,5 mmol/l (116-135 mg/dl) en 8680 patiënten (42%) hadden een spiegel hoger dan 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Behandeling met simvastatine 40 mg/dag verlaagde ten opzichte van placebo significant het risico van mortaliteit ongeacht de oorzaak (1328 [12,9%] voor alle met simvastatine behandelde patiënten versus 1507 [14,7%] voor patiënten met placebo; $p = 0,0003$) dankzij een verlaging van coronaire hartoortdood met 18% (587 [5,7%] versus 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; afname absoluut risico 1,2%). De afname van niet-vasculaire sterfgevallen bereikte geen statistische significantie. Simvastatine verlaagde ook het risico van ernstige

coronaire gebeurtenissen (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI of overlijden door CHZ) met 27% ($p < 0,0001$). Simvastatine verminderde de noodzaak van coronaire revascularisatieprocedures (waaronder coronaire bypassoperatie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) en van perifere en andere niet-coronaire revascularisatieprocedures met respectievelijk 30% ($p < 0,0001$) en 16% ($p = 0,006$). Simvastatine verminderde het risico van beroerte met 25% ($p < 0,0001$), toe te schrijven aan een afname van 30% van ischemische beroerte ($p < 0,0001$). Daarnaast verminderde simvastatine in de subgroep patiënten met diabetes het risico van het optreden van macrovasculaire complicaties – waaronder perifere revascularisatieprocedures (chirurgie of angioplastiek), amputatie van onderste ledematen of beenzweren – met 21% ($p = 0,0293$). De evenredige afname van het aantal gebeurtenissen kwam in elke onderzochte subgroep patiënten overeen, ook bij degenen zonder coronaire hartziekte maar met cerebrovasculair of perifere arterieel lijden, mannen en vrouwen, bij personen die bij inclusie in het onderzoek ouder of jonger dan 70 jaar waren, wel of geen hypertensie en met name ook bij degenen die bij inclusie een LDL-cholesterol lager dan 3,0 mmol/l hadden.

In de Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) werd het effect van behandeling met simvastatine op de totale mortaliteit beoordeeld bij 4444 patiënten met CHZ en een totaal cholesterol bij baseline van 5,5-8,0 mmol/l (212-309 mg/dl). In dit multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werden patiënten met angina pectoris of een eerder doorgemaakt myocardinfarct (MI) behandeld met dieet, standaardzorg en simvastatine 20-40 mg/dag ($n = 2221$) óf placebo ($n = 2223$) gedurende een mediane periode van 5,4 jaar. Simvastatine verminderde het risico van overlijden met 30% (afname absoluut risico 3,3%). Het risico van overlijden door CHZ nam af met 42% (afname absoluut risico 3,5%). Simvastatine verlaagde ook het risico van ernstige coronaire gebeurtenissen (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en stil niet-fataal MI) met 34%. Daarnaast verminderde simvastatine significant het risico van fatale plus niet-fatale cerebrovasculaire gebeurtenissen (beroerte en TIA's) met 28%. Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen wat betreft niet-cardiovasculaire mortaliteit.

In de Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) werd het effect geëvalueerd van de behandeling met Simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up periode 6,7 jaar) op major vascular events (MVE's, gedefinieerd als fatale CHZ, niet-fatale MI, coronaire revascularisatieprocedure, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatieprocedure) onder 12.064 patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Er was geen significant verschil in de incidentie van MVE's tussen de 2 groepen: Simvastatine 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) versus Simvastatine 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 tot 1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen tijdens de gehele duur van het onderzoek was $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. De veiligheidsprofielen kwamen overeen tussen de twee behandelingsgroepen, behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% was voor patiënten die Simvastatine 80 mg kregen, vergeleken met 0,02% voor patiënten die 20 mg kregen. Ongeveer de helft van de gevallen van myopathie deden zich voor tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk van de vervolgjaren van de behandeling was ongeveer 0,1%.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

In onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van simvastatine 10, 20, 40 en 80 mg/dag werden vergeleken bij patiënten met hypercholesterolemie, bedroegen de gemiddelde LDL-C-verlagingen resp. 30, 38, 41 en 47%. In onderzoeken bij patiënten met gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie die simvastatine 40 mg en 80 mg gebruikten, bedroegen de mediane verlagingen van de triglyceriden resp. 28 en 33% (placebo: 2%) en de gemiddelde HDL-C-verhogingen resp. 13 en 16% (placebo: 3%).

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd, waarbij 175 patiënten (99 jongens in Tanner-stadium II of hoger en 76 meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden) van 10 tot 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) werden gerandomiseerd naar simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie).

Voorwaarde voor deelname aan de studie was een baseline LDL-cholesterolwaarde tussen 160 en 400 mg/dl en ten minste één ouder met een LDL-cholesterolwaarde > 189 mg/dl. De dosering simvastatine (eenmaal daags 's avonds) was 10 mg gedurende de eerste 8 weken, 20 mg gedurende de tweede 8 weken en vervolgens 40 mg. Toen een verlenging met 24 weken werd voorgesteld, kozen 144 patiënten ervoor de therapie voort te zetten; zij kregen 40 mg simvastatine of placebo.

Simvastatine zorgde voor een significante daling van de plasmawaarden van LDL-cholesterol, TG en apo B. De resultaten na de verlenging, na 48 weken behandeling, waren vergelijkbaar met die van de basisstudie.

Na 24 weken behandeling werd een gemiddelde LDL-cholesterolwaarde van 124,9 mg/dl bereikt (range: 64,0-289,0 mg/dl) in de groep die 40 mg simvastatine kreeg, in vergelijking met 207,8 mg/dl (range: 128,0-334,0 mg/dl) in de placebogroep.

Na 24 weken simvastatinebehandeling (met doseringen die met achtereenvolgende intervallen werden verhoogd van 10 naar 20 tot 40 mg per dag), had simvastatine gezorgd voor een gemiddelde daling van het LDL-cholesterol met 36,8 % (placebo: toename van 1,1 % t.o.v. baseline), van apo B met 32,4 % (placebo: 0,5 %) en van de gemiddelde TG-waarde met 7,9 % (placebo: 3,2 %). De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde was daarbij toegenomen met 8,3 % (placebo: 3,6 %). De gunstige effecten van simvastatine voor de langere termijn op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met heFH zijn niet bekend.

De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 40 mg per dag zijn niet onderzocht bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De langetermijn-werkzaamheid van simvastatinebehandeling in de jeugd ter reducering van morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat *in vivo* gemakkelijk wordt gehydrolyseerd tot het corresponderende bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats en de hydrolysesnelheid in humaan plasma is zeer laag.

De farmacokinetische eigenschappen zijn geëvalueerd voor volwassenen. Voor kinderen en adolescenten zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed opgenomen en ondergaat het uitgebreide 'first-pass'-extractie in de lever. De extractie in de lever is afhankelijk van de doorbloeding van de lever. De lever is de belangrijkste werkingsplaats van de werkzame vorm. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn. De maximale plasmaconcentratie van de werkzame remmers wordt ongeveer 1-2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.

Uit farmacokinetisch onderzoek met enkel- en meervoudige doses simvastatine bleek dat na meervoudige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Distributie

De eiwitbinding van simvastatine en de werkzame metaboliet ervan is > 95%.

Eliminatie

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie rubriek 4.3 en 4.5). De belangrijkste metabolieten van simvastatine in humaan plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en nog vier werkzame metabolieten. Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd binnen 96 uur 13% van de radioactiviteit in de urine en 60% in de feces uitgescheiden. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt zowel geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden als niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuurmetaboliet bedroeg de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3% van de i.v. dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

Simvastatinezuur wordt actief in de hepatocyten opgenomen door transporteiwit OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de effluxtransporter BCRP.

Speciale populaties

SLCO1B1 polymorfisme

Dragers van het SLCO1B1 gen c.521T>C allel hebben een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel, en 221% bij homozygote (CC) dragers vergeleken met de blootstelling bij patiënten met het meest gangbare genotype (TT). Het C-allel komt bij 18% van de Europese bevolking voor. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme is er een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op grond van conventioneel experimenteel onderzoek bij dieren op het gebied van farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan op grond van het farmacologische mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als

het konijn veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op fertiliteit, voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gebutyleerd hydroxyanisol (E320)

Ascorbinezuur (E300)

Citroenzuurmonohydraat (E330)

Microkristallijne cellulose (E460a)

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E470B)

Filmcoating:

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172) – voor 10 en 20 mg

Rood ijzeroxide (E172) – voor 10, 20, 40 en 80 mg

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar.

Flessen: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVdC/aluminium of PVC/PVdC/aluminium blisters met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 en 100 tabletten.

Simvastatine Accord filmomhulde tabletten 10 mg, 20 mg en 40 mg zijn ook verkrijgbaar in HDPE-flessen à 250, 500 en 1000 tabletten (uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis of voor dosisverstrekking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Simvastatine Accord 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 100363
Simvastatine Accord 20 mg filmomhulde tabletten: RVG 100364
Simvastatine Accord 40 mg filmomhulde tabletten: RVG 100365
Simvastatine Accord 80 mg filmomhulde tabletten: RVG 100366

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2007
Datum van laatste hernieuwing: 4 december 2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 11 februari 2021