


Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 1 van 22

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg simvastatine.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Eén filmomhulde tablet bevat 420 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze gekleurde, capsulevormige en biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie “SI” aan een kant en “60” aan de andere kant. De grootte is ongeveer 17,8 x 7,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, 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 van 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 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog risico op cardiovasculaire complicaties die op de lagere doses hun streefwaarden niet hebben gehaald en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	RVG 125561
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 2 van 22

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet en moet dit dieet tijdens de behandeling met Simvastatine Auro voortzetten. De gebruikelijke aanvangsdosis is 10-20 mg toegediend als een enkelvoudige dosis 's avonds. Patiënten bij wie een sterke verlaging van de LDL-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 simvastatine 40 mg/dag 's avonds. Simvastatine Auro moet bij deze patiënten worden gebruikt als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke aanvullende behandelingen niet beschikbaar zijn.

Bij patiënten die lomitapide gelijktijdig met Simvastatine Auro gebruiken, moet de dosis Simvastatine Auro van 40 mg/per dag niet worden overschreden (zie rubrieken 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 een dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Eventuele noodzakelijke aanpassingen van de dosering moeten worden uitgevoerd zoals hierboven beschreven.

Gelijktijdige behandeling

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis 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

Bij kinderen en adolescenten (jongens: Tanner-stadium II en hoger en meisjes ten minste één jaar postmenarche, 10-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg eenmaal daags in de avond in te nemen. Kinderen en adolescenten moeten vóór instelling van behandeling met simvastatine een

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 3 van 22

standaard cholesterolverlagend dieet volgen; dit dieet moet tijdens behandeling met simvastatine worden voortgezet.

Het aanbevolen doseringsbereik is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosis is 40 mg/dag.

Doses moeten per patiënt bepaald worden, afgaande op de aanbevolen streefwaarde van de therapie, zoals beschreven in de aanbevelingen voor de behandeling van kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Aanpassingen moeten met intervallen van 4 weken of meer worden gemaakt.

De ervaring met Simvastatine Auro bij pre-puberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Simvastatine Auro wordt oraal toegediend. Simvastatine Auro kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties


- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen.
- Zwangerschap en borstvoeding (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 en nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij patiënten met HoFH, gelijktijdige toediening van lomitapide met dosis > 40 mg Simvastatine Auro (zie rubrieken 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 myoglobulinurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is het risico van myopathie verhoogd (d.w.z. verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur), wat voor een deel het gevolg kan zijn van geneesmiddelen die interfereren met het simvastatine metabolisme en/of transporterroutes (zie rubriek 4.5).

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse dosisafhankelijk. In een database van klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24.747 (dat is ongeveer 60 %) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens vier jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03 %, 0,08 % en 0,61 % voor respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd en sommige geneesmiddelen die interactie vertoonden, werden uitgesloten.

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 4 van 22

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag (gemiddelde follow-up 6,7 jaar) was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % tegen 0,02 % voor patiënten op 20 mg/dag. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 % (zie rubrieken 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 mg-dosis van Simvastatine Auro 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 met patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen die waren behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane follow up 3,9 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 0,05 % voor niet-Chinese patiënten (n=7.367) in vergelijking met 0,24 % voor Chinese patiënten (n=5.468). Hoewel de enige Aziatische bevolkingsgroep beoordeeld in deze klinische studie Chinees was, moet voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van simvastatine aan Aziatische patiënten en moet de laagst benodigde dosis worden gebruikt.


Verminderde functie van transporteiwitten

Een verminderde werking van de OATP-transporteiwit in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en zo ook het risico op myopathie en rhabdomyolyse. Een verminderde werking kan optreden als gevolg van remming door interagerende geneesmiddelen (bijv. ciclosporine) of bij patiënten die drager 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, vertonen een hogere systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een hoger risico op myopathie. Het risico op myopathie als gevolg van een hoge dosis (80 mg) simvastatine is ongeveer 1 % over het algemeen, zonder genetische tests. Uit de resultaten van de SEARCH-studie is gebleken dat homozygote dragers van het C-allel (ookwel CC-genoemd) die met 80 mg worden behandeld, een risico van 15 % lopen om binnen een jaar myopathie te ontwikkelen, terwijl dat risico 1,5 % bedraagt bij heterozygote dragers van het C-allel (CT). Het overeenkomstige risico is 0,3 % bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Indien beschikbaar, moet onderzoek van het genotype op aanwezigheid van het C-allel overwogen worden als onderdeel van de risico-baten afweging voordat simvastatine 80 mg wordt voorgeschreven bij individuele patiënten. Bij patiënten die drager zijn van het CC-genotype moeten hoge doses vermeden worden. Ook als dit gen niet aanwezig is bij genotypering, kan echter myopathie optreden.

Meting creatinekinase

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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 5 van 22

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 referentie baselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen vóór instelling van een behandeling de CK-spiegel worden gemeten:

- ouderen (leeftijd \geq 65 jaar)
- vrouwelijke 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 ($> 5 \times$ 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 ($> 5 \times$ ULN) blijken te zijn, moet de behandeling worden stopgezet. Als de spierverschijnselen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, ook al zijn de CK-spiegels $< 5 \times$ 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 zelden meldingen gedaan van immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met enkele statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenase, 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.

Bij patiënten die naar de dosis 80 mg zijn getitreerd, is een hogere frequentie van myopathie waargenomen (zie rubriek 5.1). Periodieke CK-metingen worden aanbevolen omdat deze nuttig kunnen zijn voor het signaleren van subklinische gevallen van myopathie. Maar er is geen zekerheid dat dergelijke controles myopathie 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 rhabdomyolyse is aanzienlijk verhoogd bij gelijktijdig gebruik van simvastatine met krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol,

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 6 van 22

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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De kans op myopathie en rabdomyolyse is ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, kan ook toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met HoFH kan dit risico toenemen 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 rubrieken 4.3 en 4.5). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de therapie met simvastatine tijdens die behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik 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 tegelijk worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van de fusidinezuur behandeling. Bij patiënten waar het gebruik van systemische fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de statine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met een dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines hebben gebruikt (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken indien zij symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaren.

De statine behandeling mag worden geherintroduceerd zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langdurige systemische fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van simvastatine en fusidinezuur alleen van geval tot geval worden beschouwd en onder streng medisch toezicht.

Het gecombineerde gebruik van simvastatine in doses hoger dan 20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoFH, moet het gecombineerde gebruik van simvastatine met doses hoger dan 40 mg/dag 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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	RVG 125561
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 7 van 22

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 van simvastatine 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).

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse; bij monotherapie kunnen beide middelen myopathie veroorzaken.

In een klinische studie (mediane follow up 3,9 jaar), waarbij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met goed gecontroleerde LDL-C spiegels 40 mg simvastatine per dag kregen met of zonder ezetimibe 10 mg, was er geen aanvullende verbetering van cardiovasculaire resultaten met de toevoeging van lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwogen, moeten daarom de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste therapiemaanden en als de dosis van één van beide middelen verhoogd wordt.


Daarnaast was in deze studie de incidentie van myopathie ongeveer 0,24 % voor Chinese patiënten op simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg, in vergelijking met 1,24 % bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg en nicotinezuur met gereguleerde afgifte /laropiprant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie onderzocht in deze klinische studie Chinees was, wordt gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij Chinezen dan bij niet-Chinese patiënten.

Acipimox is structureel verwant aan niacine. Alhoewel acipimox niet is onderzocht, is het risico op spiergerelateerde toxische effecten mogelijk vergelijkbaar met die van niacine.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van simvastatine moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Daptomycine

Gevallen van myopathie en/of rabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rabdomyolyse kunnen

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 8 van 22

veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Simvastatine Auro moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de productinformatie van daptomycine om verdere informatie te verkrijgen over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot monitoring (zie rubriek 4.5).

Invloed op de lever

In klinische onderzoeken hebben zich aanhoudende verhogingen (tot > 3 x 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 80 mg-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 ALAT met spieren kan samenhangen; als het ALAT 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 Auro 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 gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden-waarden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Interstitiële longziekte

Met sommige statines waaronder simvastatine zijn gevallen van interstitiële longziekte gemeld, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Zichtbare kenmerken kunnen o.a.

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303	Pag. 9 van 22

dyspneu, niet-productieve hoest en verminderde algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Als wordt vermoed dat interstitiële longziekte zich bij een patiënt heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines stopgezet worden.

Pediatrische patiënten

De effectiviteit en veiligheid van simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II en hoger) en bij meisjes die minstens één jaar postmenarchaal waren. Het bijwerkingenprofiel bij de met simvastatine behandelde patiënten was over het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten die placebo kregen.

Doseringen boven de 40 mg zijn in deze populatie niet onderzocht. In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er bij de adolescente jongens en meisjes geen waarneembaar effect op groei of seksuele rijping en bij de meisjes geen effect op de duur van de menstruatiecyclus (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1). Adolescente vrouwen moeten advies krijgen over passende anticonceptie tijdens therapie met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij patiënten < 18 jaar zijn de effectiviteit en veiligheid niet onderzocht voor behandelingsperiodes > 48 weken; de langetermijneffecten op fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend. Simvastatine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij pre-puberale kinderen en premenarchale meisjes.

Hulpstoffen

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit middel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijv. 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 transporterveranderingen en over mogelijke aanpassingen van dosering en doseerschema.

Onderzoek naar interacties is 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 rubrieken 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 farmacovigilantie gegevens en farmacokinetische gegevens beschikbaar. Gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303	Pag. 10 van 22

Farmacokinetische interacties


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

Geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met een verhoogd risico van myopathie/rabdomyolyse	
Interactie vertonende middelen	Aanbevelingen voor voorschrijven
<i>Krachtige CYP3A4-remmers:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Claritromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (bv.nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobisistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd 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 met simvastatine
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 20 mg simvastatine per dag
Lomitapide	Voor patiënten met HoFH, niet meer dan 40 mg simvastatine per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met simvastatine moet worden overwogen 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 rabdomyolyse doordat ze 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 (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten.

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 11 van 22

Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de werkzame bèta-hydroxyzuurmetabooliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (e.g. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, is gecontra-indiceerd, net als 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) niet te vermijden is, moet therapie met simvastatine tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ticagrelor

Gelijktijdige toediening van ticagrelor met simvastatine verhoogde de C_{max} van simvastatine met 81% en de AUC met 56% en de C_{max} van simvastatinezuur met 64% en de AUC met 52%, met enkele individuele verhogingen gelijk aan 2 tot 3 maal. Gelijktijdige toediening van ticagrelor met doses simvastatine van meer dan 40 mg per dag kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en moet worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen. Simvastatine had geen effect op de plasmaspiegels van ticagrelor. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doses simvastatine van meer dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

Fluconazol

Bij gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol zijn zeldzame gevallen van rbdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met simvastatine is het risico van myopathie/rbdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet geheel opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol


Bij gelijktijdige toediening van danazol met simvastatine is het risico op myopathie en rbdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik met danazol gecontra-indiceerd (zie rubrieken 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 rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie inclusief rbdomyolyse kan worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van systemische fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of het farmacodynamische is of farmacokinetische of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rbdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie hebben ontvangen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide stoffen leiden.

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 12 van 22

Als de behandeling met systemische fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met simvastatine worden gestaakt tijdens de gehele duur van het fusidinezuur behandeling. Zie ook paragraaf 4.4.

Amiodaron

Het risico van myopathie en rbdomyolyse 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. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Calciumantagonisten

Verapamil

Het risico op myopathie en rbdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening met verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Diltiazem

Het risico op myopathie en rbdomyolyse neemt toe door gelijktijdige toediening 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 bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld, niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Amlodipine

Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de concentratie simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Lomitapide

Het risico op myopathie en rbdomyolyse kan verhoogd worden 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 dagelijkse dosis simvastatine 40 mg niet worden overschreden.


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 zijn van het transporteiwit OATP1B1 kunnen leiden tot een verhoogd plasmaconcentratie van simvastatinezuur en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 13 van 22

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)

Gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse. In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van één dosis nicotinezuur met gereguleerde afgifte 2 g en simvastatine 20 mg tot een bescheiden toename van de AUC van simvastatine en simvastatinezuur en van de C_{max} van de plasmaconcentraties 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

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine myopathie en rabdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische controle van patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

Daptomycine

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

Rifampicine


Omdat rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine (bijv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld, de effectiviteit van simvastatine verminderd zijn. In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers was het oppervlak onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatinezuur bij gelijktijdige toediening met rifampicine met 93 % verminderd.

Effect van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Simvastatine heeft geen remmend effect op cytochroom-P450-3A4. Daarom zal simvastatine naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die via cytochroom-P450-3A4 worden gemetaboliseerd.

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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 14 van 22

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 Auro 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 langetermijn risico waarmee primaire hypercholesterolemie gepaard gaat. Daarom moet Simvastatine Auro niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met Simvastatine Auro moet voor de duur van de zwangerschap worden onderbroken of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of simvastatine of de metabolieten 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 Auro 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 Auro heeft geen of een verwaarloosbare 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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	RVG 125561
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 15 van 22

incidentie in grootschalige, langdurige, placebogecontroleerde klinische onderzoeken, onder meer de Heart Protection Study (HPS) en de Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) met respectievelijk 20.536 en 4.444 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 20.536 patiënten 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 door een tweede bepaling) deed zich voor bij 0,21% (n = 21) van de met simvastatine 40 mg behandelde patiënten versus 0,09% (n = 9) van de met placebo behandelde patiënten.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid:

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

vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$),

soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$),

zeer zelden ($<1/10.000$),

niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens)

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: geheugenstoornis

Niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien, visuele beperkingen


Niet bekend: Oculaire myasthenie

Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <p style="text-align: right;">RVG 125561</p>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 16 van 22

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: huiduitslag, pruritus, alopecia

Zeer zelden: lichenoïde uitbarstingen van geneesmiddelen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

* In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (1,0 % resp. 0,02 %). (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zeer zelden: spierruptuur

Niet bekend: tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur; immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)**

** *Zeer zelden* zijn gevallen van immuun-gemedieerde 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 bezinkingssnelheid (bse), artritis en artralgie, urticaria, fotosensibiliteit, koorts, blozen, dyspneu en malaise.

Onderzoeken:

Zelden: verhoging van de serumtransaminasen (alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase) (zie rubriek 4.4 *Invloed op de lever*), verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd serum-CK (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van statines, waaronder Simvastatine Auro, 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 (bijv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwarring) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen niet

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 125561	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303	Pag. 17 van 22

ernstig 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).

Met sommige statines zijn de volgende aanvullende bijwerkingen gemeld:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele dysfunctie
- Diabetes mellitus: frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Pediatrische patiënten

In een onderzoek van 48 weken bij kinderen en adolescenten (jongens Tanner-stadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=175) waren de veiligheid en verdraagzaamheid van de met simvastatine behandelde groep over het algemeen vergelijkbaar met de placebogroep. De langetermijneffecten op fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar na een jaar behandeling (zie rubrieken 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 18 van 22

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 werkzaamheden en veiligheid

Een hoog risico van 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 6.793 patiënten (33%) een LDL-C-spiegel lager dan 116 mg/dl, 5.063 patiënten (25%) een LDL-C-spiegel van tussen 116 en 135 mg/dl en 8.680 patiënten (42%) hadden een spiegel hoger dan 135 mg/dl.

Behandeling met simvastatine 40 mg/dag verlaagde ten opzichte van placebo significant het risico van mortaliteit ongeacht de oorzaak (1.328 [12,9%] voor alle met simvastatine behandelde patiënten versus 1.507 [14,7%] voor patiënten met placebo; $p = 0,0003$) dankzij een verlaging van coronaire hartdood 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 revascularisatie procedures (waaronder coronaire bypassoperatie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) en van perifere en andere niet-coronaire revascularisatie procedures 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 revascularisatie procedures (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 perifeer 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 4.444 patiënten met CHZ en een totaal cholesterol bij baseline van 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/l). 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 ($n = 2,221$) óf placebo ($n = 2,223$) 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

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 19 van 22

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 beoordeeld van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (major vascular events – MVEs: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was tussen de 2 groepen geen significant verschil in de incidentie van MVEs: simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5 %): RR 0,94, 95 %-BI: 0,88-1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen over de looptijd van het onderzoek was $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. De veiligheidsprofielen waren tussen de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % voor patiënten op simvastatine 80 mg was versus 0,02 % voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar 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


In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 175 patiënten (99 jongens Tanner Stadium II en hoger en 76 meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) gerandomiseerd naar simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Voor inclusie in het onderzoek moest de uitgangswaarde-LDL-C tussen 160-400 mg/dl liggen, en minstens één ouder moest een LDL-C > 189 mg/dl hebben. De dosis simvastatine (eenmaal daags 's avonds) was 10 mg voor de eerste 8 weken, 20 mg voor de tweede 8 weken en daarna 40 mg. In een 24-weken-durende verlenging kozen 144 patiënten ervoor met de therapie door te gaan; zij kregen simvastatine 40 mg of placebo.

Simvastatine gaf een significante verlaging van de plasmaconcentraties LDL-C, TG, en Apo B. De resultaten van de verlenging na 48 weken waren vergelijkbaar met die in de basisstudie.

Na 24 weken behandeling was de gemiddelde bereikte LDL-C-waarde 124,9 mg/dl (bereik: 64,0-289,0 mg/dl) in de groep met simvastatine 40 mg vs. 207,8 mg/dl (bereik: 128,0-334,0 mg/dl) in de placebogroep.

Na 24 weken behandeling met simvastatine (met doseringen van 10, 20 en tot 40 mg per dag, toenemend in intervallen van 8 weken) verlaagde simvastatine het gemiddelde LDL-C met 36,8 % (placebo: 1,1 % toename t.o.v. de uitgangswaarde), Apo B met 32,4 % (placebo: 0,5 %), en mediane TG met 7,9 % (placebo: 3,2 %) en verhoogde het gemiddelde HDL-C met 8,3 % (placebo: 3,6 %). De gunstige langetermijneffecten van simvastatine op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met HeFH zijn onbekend.

De veiligheid en effectiviteit van doses boven de 40 mg/dag zijn bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie niet onderzocht. De langetermijn effectiviteit

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 20 van 22

van behandeling met simvastatine in de jeugd om morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen 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 bij volwassenen onderzocht. Er zijn geen gegevens over farmacokinetiek bij kinderen en adolescenten.

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 rubrieken 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 intraveneuze dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.


Simvastatinezuur wordt actief opgenomen in de hepatocyten door het transporteiwit OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Speciale populaties

SLCO1B1 polymorfisme

Dragers van het c.521T>C allel van het SLCO1B1-gen vertonen een lagere OATP1B-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) van de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote (CC) dragers ten opzichte van die bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT). De frequentie van het C-allel in de Europese populatie bedraagt 18%. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat het risico op een verhoogde blootstelling aan simvastatine, die het risico op rabdomyolyse kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 21 van 22

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
Ascorbinezuur
Citroenzuurmonohydraat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172) (alleen voor 10, 20 en 30 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 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 blisterverpakkingen met 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten.

HDPE fles: 30 en 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten <div style="text-align: right;">RVG 125561</div>	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 22 van 22

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Simvastatine Auro 60 mg, filmomhulde tabletten: RVG 125561

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 31 maart 2023.