1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten
Simvastatine Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten
Simvastatine Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect:
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 90,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect:
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 58,2 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect:
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 116,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

10 mg: lichtroze filmomhulde, ovale, convexe tablet met breukgleuf en code “SIM 10” aan één kant.
20 mg: oranje filmomhulde, ovale, biconvexe tablet met breukgleuf aan beide zijden en code “20” aan één kant.
40 mg: rood-bruine filmomhulde, ovale, biconvexe tablet met breukgleuf aan beide zijden en code “40” aan één kant.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie
Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende zijn.

Behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH) als aanvulling op dieet en andere lipidenverlagende behandelingen (b.v. LDL-aferese) of als dergelijke behandelingen niet passend zijn.

Cardiovasculaire preventie
Vermindering van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met manifest atherosclerotisch cardiovasculair lijden of diabetes mellitus, met een normaal of een verhoogd cholesterol, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren en andere cardioprotectieve therapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Het doseringsbereik is 5 - 80 mg/dag, oraal als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis worden aangepast met intervallen van niet minder dan 4 weken, tot maximaal 80 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. De dosis van 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die hun streefwaarden niet gehaald hebben op lagere doses en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypercholesterolemie:
De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden geplaatst en moet tijdens behandeling met simvastatine met dit dieet doorgaan. De gebruikelijke aanvangsdosering is 10 – 20 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. Patiënten bij wie het LDL-C sterk moet worden verlaagd (meer dan 45%) kunnen als aanvangsdosering 20 - 40 mg/dag krijgen, als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis volgens de bovenbeschreven richtlijn worden aangepast.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie:
Op grond van de resultaten van een gecontroleerd klinisch onderzoek is de aanbevolen startdosering simvastatine 40 mg/dag in de avond. Bij deze patiënten moet simvastatine worden toegepast als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (bijv. LDL-aferese) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Bij patiënten die lomitapide gelijktijdig met Simvastatine Sandoz gebruiken, moet de dosis Simvastatine Sandoz niet hoger zijn dan 40 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Cardiovasculaire preventie:
De gebruikelijke dosering van simvastatine is 20 tot 40 mg/dag als eenmalige dosis in de avond bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten (CHZ, met of zonder hyperlipidemie). Medicamenteuze therapie kan gelijktijdig met dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Waar nodig moet de dosis volgens de bovenbeschreven richtlijnen worden aangepast.

Gelijktijdige therapie:
Simvastatine is effectief alleen of in combinatie met galzuurbindende harsen. Toediening moet 2 uur voor of > 4 uur na toediening van een galzuurbindende hars plaatsvinden.

Bij patiënten die simvastatine samen 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 middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten gelijktijdig met simvastatine gebruiken, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn 20 mg/dag (Zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis zou het niet nodig moeten zijn de dosis aan te passen.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten doseringen boven 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen en, waar dat nodig wordt geacht, voorzichtig worden toegediend.

Ouderen
De dosis hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten
Voor kinderen en adolescenten (jongens Tanner stadium II of hoger en meisjes ten minste één jaar postmenarche, 10-17 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie is de aanbevolen gebruikelijke startdosering eenmaal daags 's avonds 10 mg. Kinderen en adolescenten moeten op een standaard lipidenverlagend dieet gezet worden voordat behandeling met simvastatine ingesteld wordt. Dit dieet moet tijdens de behandeling met simvastatine volgehouden worden.

De aanbevolen dosering is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosering is 40 mg/dag. De dosering moet voor iedere patiënt individueel vastgesteld worden op basis van het aanbevolen therapiedoel volgens de richtlijnen van pediatrische behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De dosis moet worden aangepast met intervallen van 4 weken of meer.

De ervaring met simvastatine bij pre-puberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening
Simvastatine Sandoz wordt oraal toegediend. Simvastatine Sandoz 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
- Een actieve leveraandoening of een onverklaarde, aanhoudende verhoging van de serumtransaminasewaarden
- Zwangerschap en borstvoeding. (zie rubriek 4.6)
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (zoals itraconazol, ketoconazol, , posaconazol, HIV-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (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 die lomitapide gelijktijdig met doseringen > 40 mg Simvastatine gebruiken (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rhabdomyolyse
Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase, veroorzaakt simvastatine soms myopathie, wat zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) van meer dan tienmaal de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms verschijnt de myopathie in de vorm van

rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. De kans op myopathie is verhoogd bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma (bijvoorbeeld verhoogde simvastatine en simvastatinezuur in het plasma), die gedeeltelijk het gevolg kan zijn van geneesmiddelinteracties waarbij er interferentie is met het metabolisme van simvastatine en/of transportroutes (zie rubriek 4.5).

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rhabdomyolyse dosisafhankelijk. In een database van klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld van wie er 24.747 (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.

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten met een myocardinfarct in de anamnese werden behandeld met 80 mg/dag simvastatine (gemiddelde follow-up 6,7 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0%, vergeleken met 0,02% bij patiënten op 20 mg/dag. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie traden op tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens ieder volgend jaar van de behandeling 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 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.

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 Sandoz moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

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 rabdomyolyse 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 van het creatinekinase
Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak van de CK-verhoging omdat het dan moeilijk is de waarde te interpreteren. Als de uitgangswaarde van het CK significant is verhoogd (>5xULN), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór behandeling
Alle patiënten die op simvastatine worden ingesteld of van wie de dosis simvastatine wordt verhoogd, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en worden gezegd om onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte direct te melden.

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

- ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)
- vrouw
- nierinsufficiëntie
- onbehandelde hypothyreoïdie
- eigen of familiaire voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- overmatig alcoholgebruik

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden overwogen in relatie tot het mogelijke voordeel en klinische controle wordt aanbevolen. Als een patiënt eerder op een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met een andere vertegenwoordiger van die klasse altijd voorzichtig worden ingesteld. Als het CK significant ten opzichte van de uitgangswaarde is verhoogd (>5xULN), mag de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens de behandeling
Als er bij een patiënt die met een statine wordt behandeld spierpijn, -zwakte of -kramp optreedt moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarde zonder zware lichamelijke inspanning significant verhoogd is (>5xULN), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK <5xULN is, kan stopzetting van de behandeling

worden overwogen. Als myopathie om een andere reden 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 het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van de statine of instelling van een andere statine in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldige controle.

Een hogere incidentie van myopathie is gezien bij patiënten die ingesteld waren op een dosis van 80 mg (zie rubriek 5.1). Periodieke meting van het CK wordt aanbevolen omdat dit nuttig kan zijn om subklinische gevallen van myopathie te identificeren. Er is echter geen garantie dat een dergelijke controle myopathie voorkomt.

Enkele dagen voor electieve ingrijpende chirurgie of als een andere medische of chirurgische omstandigheid dat noodzakelijk maakt, moet de behandeling met simvastatine tijdelijk worden stopgezet.

Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van de geneesmiddelinteracties te verminderen (zie ook rubriek 4.5)

De kans op myopathie en rhabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers (bijv. nelfinavir, boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), en ook gemfibrozil, ciclosporine en danazol. Het gebruik van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De kans op myopathie en rhabdomyolyse 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 rubriek 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 Sandoz moet niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend, of binnen 7 dagen na het stoppen van de 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 de combinatie van fusidinezuur en statines ontvingen (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, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Simvastatine Sandoz 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 HoFH dient het gelijktijdig gebruik van simvastatine en lomitapide bij simvastatine dosis hoger dan 40 mg per dag te 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).

Gelijktijdig gebruik van HMG-CoA-reductaseremmers met lipidenveranderende doseringen (≥1 g/dag) niacine (nicotinezuur), die beide in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken, is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rhabdomyolyse.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehaltes 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 artsen overwegen een combinatie van simvastatine en

lipidenveranderende doseringen (≥1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of middelen die niacine bevatten voor te schrijven, dienen zorgvuldig de potentiële voor- en nadelen af te wegen en patiënten nauwkeurig te controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, vooral in de eerste maanden van de behandeling en bij dosisverhoging van een van beide middelen.

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/laropiprant 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 rabdomyolyse gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met simvastatine 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 (bijvoorbeeld simvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot monitoring (zie rubriek 4.5).

lnvloed op de lever
In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot >3xULN) van de serumtransaminasen opgetreden bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen. Als de toediening van simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de serum-transaminasen meestal langzaam naar het niveau van voor de behandeling.

Het wordt aanbevolen voor instelling van de behandeling de leverfunctie te controleren, en daarna als dat klinisch aangewezen is. Bij patiënten bij wie de dosis naar 80 mg wordt verhoogd moet voor de verhoging, drie maanden na de verhoging naar de dosis 80 mg, en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste jaar van de behandeling een aanvullende controle worden verricht. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen en bij deze patiënten dienen de bepalingen direct te worden herhaald en daarna vaker te worden uitgevoerd. Als de serumtransaminasewaarden progressie blijken te vertonen, vooral als ze tot 3x ULN stijgen en aanhouden, moet de toediening van simvastatine worden gestaakt. 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.

Men dient terughoudend te zijn bij toepassing van het middel bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren.

Net als met andere lipidenverlagende middelen zijn na therapie met simvastatine matige (<3xULN) verhogingen van de serumtransaminasen gemeld. Deze veranderingen verschenen kort na instelling van de behandeling met simvastatine, waren vaak van voorbijgaande aard, gingen niet gepaard met verschijnselen, en de behandeling hoefde niet te worden onderbroken.

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/m^2; 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. dyspnoe, 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 familiaire hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of 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 prepuberale kinderen en premenarchale meisjes.

Hulpstoffen
Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie 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 mogelijke interacties met HMG Co-A-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenpreparaten die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transportroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen de plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

Raadpleeg de productinformatie van alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen om meer informatie te krijgen over hun mogelijke interacties met simvastatine en/of de kans op enzym- of transportveranderingen en mogelijke aanpassingen van de dosis en behandelregimes.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische Interacties

Interacties met lipidenverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken
De kans op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening met fibraten verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder *Farmacokinetische Interacties* en rubriek 4.2 en 4.4). Als simvastatine en fenofibraat gelijktijdig worden toegediend, zijn er geen aanwijzingen dat de kans op myopathie hoger is dan de som van de risico's van de middelen afzonderlijk. Voor andere fibraten zijn geen adequate farmacovigilantie- en farmacokinetische gegevens beschikbaar. In zeldzame gevallen is myopathie/rhabdomyolyse gezien bij gecombineerd gebruik van simvastatine en lipidenveranderende doseringen (≥1 g/dag) van niacine (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties
De onderstaande tabel geeft voorschrijfaanbevelingen voor middelen die kunnen interageren met simvastatine (nadere gegevens staan in de tekst; zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met een verhoogd risico op myopathie/rhabdomyolyse

Interagerend middel	Voorschrijfaanbeveling
Krachtige CYP3A4-remmers, bijv: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Claritromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosorine 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	Bij 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 tijdens de behandeling met simvastatine

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties waarbij CYP3A4-remmers betrokken zijn
Simvastatine is een substraat van cytochroom P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom P450 3A4 verhogen de kans op myopathie en rhabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers bijv. nelfinavir, boceprevir, teaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve bèta-hydroxyzuurmetaboliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (bijv. 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 rubriek 4.2 en 4.4).

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

Ciclosporine
Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine met simvastatine is de kans op myopathie/rhabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubriek 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 de kans op myopathie/rhabdomyolyse verhoogd; daarom is gebruik van danazol gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gemfibrozil
Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway en/of OATP1B1 (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur
Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide stoffen leiden.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet simvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur (**zie ook rubriek 4.4**).

Amiodaron
Bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine is de kans op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek is myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met amiodaron worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Calciumantagonisten
- *Verapamil*

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

- *Diltiazem*
  Bij gelijktijdige toediening van diltiazem en 80 mg simvastatine is de kans op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd (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 die tegelijk met amlodipine en simvastatine behandeld worden, hebben een grotere kans op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een 1,6-voudige verhoging van de blootstelling aan simvastatinezuur. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met amlodipine behandeld worden, niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Lomitapide
Het risico op myopathie en rabdomyolyse 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 Sandoz niet hoger zijn dan 40 mg/dag.

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% en enkele individuele gevallen met 2- tot 3-voudige verhogingen.
Gelijktijdige toediening van ticagrelor met doseringen simvastatine hoger dan 40 mg per dag kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken. Deze bijwerkingen moeten worden afgewogen tegen mogelijke voordelen. Er was geen effect van simvastatine op de plasmaspiegels van ticagrelor. Het gelijktijdige gebruik van ticagrelor met doseringen simvastatine hoger dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

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)
Bij gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidenveranderende doseringen (≥1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) zijn zeldzame gevallen van myopathie/rhabdomyolyse gezien. In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 2 g nicotinezuur met gereguleerde afgifte en 20 mg simvastatine tot een matige verhoging van de AUC van simvastatine en simvastatinezuur en van de c_{max} van de plasmaconcentratie van simvastatinezuur.

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

Colchicine
Bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine myopathie en rhabdomyolyse 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 (bijvoorbeeld simvastatine) met daptomycine (zie rubriek 4.4).

Rifampicine
Omdat rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine worden behandeld (bv. voor tuberculose), 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 studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij patiënten met hypercholesterolemie, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van cumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalized Ratio (INR), nam van een uitgangswaarde van 1,7 toe naar 1,8 en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die cumarine-anticoagulantia gebruiken, moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat simvastatine wordt ingesteld; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om vast te kunnen stellen dat de protrombinetijd niet in belangrijke mate verandert. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op cumarine-anticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis simvastatine wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

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 studies met simvastatine verricht. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Maar bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens 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 verhoging van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie met een factor 2,5 of meer 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 hebben gebruikt, afwijkt van die in de algemene populatie, kan behandeling van de moeder met simvastatine bij de foetus een verlaging geven van de concentratie mevalonaat, dat een precursor is van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en staken van de toediening van lipidenverlagende middelen tijdens de zwangerschap heeft waarschijnlijk weinig invloed op de risico's op de lange termijn die samenhangen met primaire hypercholesterolemie. Daarom mag simvastatine niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met simvastatine moet worden opgeschort voor de duur van de zwangerschap of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
Het is onbekend of simvastatine of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die simvastatine gebruiken hun kinderen 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 autorijden of bedienen van machines echter rekening mee houden dat sinds het middel op de markt is duizeligheid zelden gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de volgende bijwerkingen, die tijdens klinisch onderzoek en/of sinds de introductie van het product gemeld zijn, zijn gecategoriseerd op grond van een beoordeling van de incidentie in grootschalige, langdurige, placebo-gecontroleerde, klinische studies waaronder HPS en 4S met 20.536 respectievelijk 4.444 patiënten (zie rubriek 5.1). Voor HPS werden alleen de ernstige bijwerkingen geregistreerd en ook myalgie, verhoging van serumtransaminasen en -CK. Voor 4S werden alle ondergenoemde bijwerkingen geregistreerd. Als de incidentie met simvastatine minder dan of ongeveer gelijk was aan die met placebo in deze studies, en er waren overeenkomstige spontaan gemelde bijwerkingen met redelijkerwijs een causaal verband, dan werden deze bijwerkingen als "zelden" gecategoriseerd.

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

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt bepaald:

Zeer vaak (>1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden: anaemie
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: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen# Niet bekend: oculaire myasthenie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden: constipatie, buikpijn, flatulentie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden: hepatitis/jaundice Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: rash, pruritus, alopecia Zeer zelden: lichenoïde geneesmiddelenerupties[#]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden: myopathie** (waaronder myositis), rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkramp Zeer zelden: spierruptuur[#] Niet bekend: tendinopathie, met soms als complicatie ruptuur, immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) *** (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden: gynaecomastie[#] Niet bekend: erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden: asthenie, overgevoeligheidssyndroom ****
Onderzoeken	Zelden: verhoging van de serumtransaminasen (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, γ-glutamyltranspeptidase) (zie rubriek 4.4, Invloed op de lever), verhoogd alkalische fosfatase, verhoogde serum-CK-spiegels (zie rubriek 4.4) *****

* 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 niet 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).
** 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 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 serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de

statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).
**** Een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom dat een of meer van de volgende beelden omvat, is zelden gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bezinking, artritis en artralgie, urticaria, fotosensibiliteit, koorts, roodheid in het gelaat, dyspneu en malaise.
***** Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld.
# Postmarketingervaring: De additionele bijwerkingen zijn gemeld sinds de introductie van ezetimibe/simvastatine of tijdens klinisch onderzoek of bij gebruik sinds de introductie van één van de individuele bestanddelen.

Bij sommige statines zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld:
- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Geheugenverlies
- Seksuele disfunctie
- Diabetes Mellitus: de frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, hypertensie in de anamnese).

Pediatrische patiënten
In een onderzoek van 48 weken bij kinderen en adolescenten (jongens Tanner stadium II of hoger en meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (n=175) waren de veiligheid en verdraagbaarheid bij de met simvastatine behandelde groep over het algemeen vergelijkbaar met die bij de placebogroep.
De langetermijneffecten op fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot op heden zijn er een paar gevallen van overdosering gemeld. De maximale ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Er is geen specifieke behandeling van een overdosering. In dergelijke gevallen dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: gewone lipidemodificerende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA01

Werkingsmechanisme
Na inname per os wordt simvastatine, dat een onwerkzaam lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-

hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van simvastatine houdt mogelijk verband met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met als gevolg een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Ook het apolipoproteïne B wordt bij behandeling met simvastatine aanzienlijk verlaagd. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van het HDL-C en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen dalen de totaal/HDL-C- en LDL/HDL-C-ratio's.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Hoog risico op coronaire hartziekte (CHZ) of bestaande coronaire hartziekte
In de Heart Protection Study (HPS) werden de effecten van therapie 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 het begin van de behandeling hadden 6.793 patiënten (33%) een LDL-C-concentratie onder 116 mg/dl; 5.063 patiënten (25%) hadden een concentratie tussen 116 mg/dl en 135 mg/dl; en 8.680 patiënten (42%) hadden een concentratie boven 135 mg/dl.

Behandeling met simvastatine 40 mg/dag gaf in vergelijking met placebo een significante vermindering van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak (1328 [12,9%] voor met simvastatine behandelde patiënten versus 1507 [14,7%] voor patiënten die placebo kregen; p = 0,0003, dankzij een vermindering van de coronaire sterfte van 18% (587 [5,7%] versus 707 [6,9%]; p = 0,0005; reductie absoluut risico 1,2%). De vermindering van niet-vasculaire sterfgevallen werd niet statistisch significant.

Simvastatine verminderde ook het risico op belangrijke coronaire events (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI of overlijden door CHZ) met 27% (p <0,0001). Simvastatine verminderde de noodzaak van coronaire revascularisatie-ingrepen (waaronder coronary artery bypass grafting of percutane transluminale coronaire angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatie-ingrepen met respectievelijk 30% (p <0,0001) en 16% (p = 0,006). Simvastatine verminderde het risico op beroerte met 25% (p <0,0001), toe te schrijven aan een vermindering van 30% van ischemische beroerte (p <0,0001). Daarnaast verminderde simvastatine in de subgroep patiënten met diabetes het risico op het optreden van macrovasculaire complicaties, waaronder perifere revascularisatie-ingrepen (chirurgie of angioplastiek), amputatie van de onderste ledematen of zweren aan de benen met 21% (p = 0,0293). De proportionele vermindering van de event rate was bij elke onderzochte subgroep patiënten ongeveer gelijk, ook bij patiënten zonder coronaire hartziekte maar met cerebrovasculair of perifeer arteriele aandoeningen, mannen en vrouwen, patiënten die bij inclusie in de studie ouder of jonger dan 70 jaar waren, aanwezigheid of afwezigheid van hypertensie, en met name ook patiënten die bij inclusie een lager LDL-cholesterol dan 3,0 mmol/I 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 totaalcholesterol

bij begin van de behandeling van 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicenteronderzoek werden patiënten met angina of een eerder doorgemaakt myocardinfarct (MI) behandeld met dieet, standaard zorg, en hetzij simvastatine 20 – 40 mg/dag (n = 2,221) of placebo (n= 2,223) gedurende een mediane periode van 5,4 jaar. Simvastatine verminderde het risico op overlijden met 30% (reductie absoluut risico 3,3%). Het risico op overlijden door CHZ werd met 42% (reductie absoluut risico 3,5%) verminderd. Simvastatine verminderde ook het risico op een belangrijke coronaire event (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en symptoomloos niet-fataal MI) met 34%. Daarnaast gaf simvastatine een significante vermindering van het risico op fatale plus niet-fatale cerebrovasculaire events (beroerte en TIA's) van 28%. Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor 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 beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12.064 patiënten met een voorschiedenis 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 ± 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 was de gemiddelde LDL-C-verlaging resp. 30, 38, 41 en 47%. In onderzoeken bij patiënten met gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie op simvastatine 40 mg en 80 mg was de mediane verlaging van de triglyceriden respectievelijk 28 en 33% (placebo: 2%), en de gemiddelde HDL-C-verhoging resp. 13 en 16% (placebo: 3%).

Pediatrische patiënten
In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 175 patiënten (99 jongens stadium II of hoger en 76 meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH) gerandomiseerd naar simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Voor inclusie in het onderzoek moest de uitgangswaarde van het LDL-C tussen de 160 en 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 van LDL-C, TG, en Apo B. De resultaten van de verlenging na 48 weken waren vergelijkbaar met die van de basisstudie. Na 24 weken behandeling was de gemiddeld 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 die met intervallen van 8 weken stegen van 10 naar 20 en 40 mg per dag) 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 familiaire hypercholesterolemie niet onderzocht. De langetermijneffectiviteit 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 gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

De farmacokinetische eigenschappen zijn onderzocht bij volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij kinderen en adolescenten.

Absorptie
Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide "first-pass-extractie". De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is het belangrijkste aangrijpingspunt van de actieve 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 actieve remmers wordt ongeveer 1 - 2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met enkelvoudige en herhaalde doses simvastatine bleek dat er na herhaalde toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Distributie
De eiwitbinding van simvastatine en de actieve metaboliet is >95%.

Eliminatie
Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve 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 geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden en niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuur-metaboliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3% van de intraveneuze dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

Simvastatine wordt actief opgenomen door de hepatocyten met behulp van de OATP1B1 transporter. Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Speciale populaties

SLC01b1 Polymorfisme
Dragers van het SLCO1B1 allel c.521T>C hebben een verminderde functie van OATP1B1. Bij heterozygote dragers van het C-allel (CT) is de gemiddelde blootstelling (AUC) aan de voornaamste actieve metaboliet, simvastatinezuur, 120% van die bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT), en bij homozygote dragers (CC) is die 221%. Het C-allel komt voor bij 18% van de Europese bevolking. Patiënten met SLCO1B1-polymorfisme lopen risico op grotere blootstelling aan simvastatinezuur, wat kan leiden tot een toegenomen risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit na herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke 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 de fertiliteit, de voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern van 10 mg:
Gepregelatineerd zetmeel
Lactose Microkristallijne cellulose
Butylhydroxyanisol (E320)
Ascorbinezuur (E300)
Citroenzuur monohydraat (E330)
Magnesiumstearaat

Tabletkern van 20 en 40 mg:
Gepregelatineerd zetmeel
Lactose
Microkristallijne cellulose
Butylhydroxyanisol (E320)
Citroenzuur monohydraat (E330)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Talk
Titaniumdioxide (E171)
daarnaast in de tabletten van 10 mg, 20 mg
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
daarnaast in de tabletten van 40 mg
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 10 mg, 20 mg, 40 mg:
3 jaar.

Tablettencontainer 10 mg:
2 jaar.

Tablettencontainer 20 mg en 40 mg:
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blister: Bewaren beneden 30°C.
De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Tablettencontainer: Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister (Al/PVC)
Verpakkingsgrootten: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50x1, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Polyethyleen tablettencontainer met schroefdop
Verpakkingsgrootten: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100, 120 en 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

Simvastatine Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten - RVG 33009
Simvastatine Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten - RVG 33010
Simvastatine Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten - RVG 33011

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024