

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Simvastatin 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg simvastatine

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 74.5 mg lactose

Simvastatin 20 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 20 mg simvastatine

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 149.0 mg lactose

Simvastatin 40 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 40 mg simvastatine

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 298.0 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Simvastatine 10 mg, 20 mg en 40 mg: witte, oblong, biconvexe tablet met een breukgleuf aan 1 kant.

De tabletten hebben een "SVT" inscriptie aan de kant zonder breukgleuf. De 10 mg, 20 mg en 40 mg tabletten hebben respectievelijk de inscriptie 10, 20 en 40 aan de kant met breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld 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 familiale hypercholesterolemie (HoFH) als aanvulling op dieet en andere lipideverlagende behandelingen (b.v. LDL-afereze) 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 simvastatine per 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 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog risico op cardiovasculaire complicaties die hun streefwaarden niet hebben bereikt met lagere doses en wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 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 familiale 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 lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Bij patiënten die lomitapide gelijktijdig met simvastatine gebruiken, moet de dosis simvastatine 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 - 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 dosering volgens de bovenbeschreven richtlijnen worden aangepast.

Gelijktijdige therapie

Simvastatine is effectief alleen of in combinatie met galzuurbindende harsen. Toediening moet hetzij >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 dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis zou het niet nodig moeten zijn de dosering aan te passen. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) moeten doseringen boven 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen en, waar dat nodig wordt geacht, voorzichtig worden toegediend.

Gebruik bij ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

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

De aanbevolen dosis ligt tussen 10 en 40 mg per dag; de maximale aanbevolen dosis is 40 mg per dag. De dosis moet individueel worden aangepast op basis van het aanbevolen behandelingsdoel, zoals aangegeven in de pediatrie behandelaanbevelingen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Bij dosisaanpassingen moet een interval van tenminste 4 weken worden aangehouden.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Simvastatine wordt oraal toegediend. Simvastatine 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 hulpstof(fen).
- Actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhoging van de 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) (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, 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 doseringen > 40 mg Simvastatine (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. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is de kans op 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 simvastatinemetabolisme 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 > 24.747 (ongeveer 60 %) deelnamen aan studies met een mediane follow-up van ten minste 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 klinische studie 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 % in vergelijking met 0,02 % voor patiënten die met 20 mg/dag behandeld werden. Ongeveer de helft van deze myopathie gevallen traden op tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk daaropvolgend 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.

Verminderde functie van transporteiwitten

Een verminderde werking van de OATP transporteiwitten in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en kan leiden tot een verhoogd risico op myopathie en rhabdomyolyse. Een verminderde werking kan optreden door remming als gevolg van geneesmiddeleninteractie (bijvoorbeeld met ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 c.521T>C genotype.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 gen allel (c.521T > C), dat codeert voor een minder actief OATP1B1 eiwit, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een verhoogd risico op myopathie. Het risico op hoge dosis (80 mg) simvastatine gerelateerde myopathie is in het algemeen ongeveer 1 %, zonder genetische testen. Uit de resultaten van de SEARCH studie is gebleken dat homozygote C allel dragers (ook wel CC genoemd) die werden behandeld met 80 mg, 15 % kans hebben om binnen een jaar myopathie te ontwikkelen, terwijl de kans bij heterozygote C allel dragers (CT) 1,5 % is. Het bijbehorende risico bedraagt 0,3 % bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Indien beschikbaar, moet genotypering op de aanwezigheid van het C allel als onderdeel van de batenrisicobeoordeling worden overwogen voorafgaand aan het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en dienen hoge doses vermeden te worden bij dragers van het CC genotype. Echter, afwezigheid van dit gen na genotypering sluit niet uit dat myopathie nog steeds kan optreden.

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 het CK bij baseline significant is verhoogd (>5x ULN), 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 referentiebaselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen het CK vóór instelling van de behandeling worden gemeten:

- ouderen (leeftijd \geq 65 jaar)
- Vrouwelijk geslacht
- nierfunctiestoornis
- onbehandelde hypothyroïdie
- eigen of familiale 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 en spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met een andere vertegenwoordiger van die klasse altijd voorzichtig worden ingesteld. Als het CK significant ten opzichte van de baseline is verhoogd (>5 x ULN), moet de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens 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 waarden zonder zware lichamelijke inspanning significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK < 5 x ULN 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 persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, 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 hoger percentage van myopathie is waargenomen bij patiënten die zijn getitreerd naar de 80 mg dosis (zie rubriek 5.1). Periodieke CK metingen worden aanbevolen omdat ze nuttig kunnen zijn om subklinische gevallen van myopathie te identificeren. Echter, er is geen zekerheid dat deze controle myopathie kan voorkomen.

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 rabdomyolyse 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 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, posaconazole, 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 gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen met een fusidinezuur behandeling. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie 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, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van simvastatine en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

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

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met simvastatine, met name hogere doses simvastatine, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Wanneer simvastatine samen met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bv. 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/rhabdomyolyse; bij monotherapie kunnen beide middelen myopathie veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehalten die goed onder controle waren, die simvastatine 40 mg/dag, met of zonder ezetimibe 10 mg gebruikten, is geen aanvullende verbetering van cardiovasculaire resultaten verkregen met de toevoeging van lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die een gecombineerde therapie met simvastatine en lipide wijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met nicotinezuur overwegen dienen zorgvuldig de mogelijke voordelen en risico's af te wegen en moeten patiënten zorgvuldig controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, gevoeligheid, of zwakte, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en wanneer de dosis van een van beide geneesmiddelen wordt verhoogd.

Daarnaast werd in dit onderzoek vastgesteld dat de incidentie van myopathie ongeveer 0,24 % bedroeg bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gebruikten, in vergelijking met 1,24 % bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg, of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg en nicotinezuur met gemodificeerde vrijgifte/laropirant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan

bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

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

Daptomycine

Gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn 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 rhabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Zocor 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).

Invloed op de lever

In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot $> 3x$ ULN) 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 serumaminotransferasen meestal langzaam naar het niveau van voor de behandeling.

Het wordt aanbevolen vóór 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 vóór 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 wier serumaminotransferasen stijgen en bij deze patiënten dienen de bepalingen direct te worden herhaald en daarna vaker te worden uitgevoerd. Als de serumaminotransferasewaarden progressie blijken te vertonen, vooral als ze tot meer dan drie keer de normale bovengrens overstijgen en aanhouden, moet de toediening van simvastatine worden gestaakt. Let op dat het ALAT met spieren kan samenhangen; als het ALAT en CK gelijktijdig stijgen, kan dit op myopathie wijzen (zie hierboven *Myopathie/rhabdomyolyse*).

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 lipideverlagende middelen zijn na therapie met simvastatine matige ($<3x$ ULN) 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/m²; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Interstitiële longaandoening

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

Myasthenia gravis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van simvastatine zijn onderzocht bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie in een gecontroleerde klinische studie bij jongens in Tannerstadium II of hoger en meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden. Patiënten die met simvastatine werden behandeld, ervoeren een bijwerkingenprofiel dat over het algemeen vergelijkbaar was met dat van patiënten die placebo kregen. **Naar doses hoger dan 40 mg is geen onderzoek gedaan bij deze populatie.** Bij deze beperkte, gecontroleerde studie was er geen waarneembaar effect op de groei of de seksuele ontwikkeling bij adolescente jongens en meisjes, noch enig effect op de lengte van de menstruatiecyclus bij meisjes. (Zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.1) Adolescente meisjes moeten advies krijgen over passende anticonceptiva wanneer ze behandeling met simvastatine ondergaan (zie rubriek 4.3 en 4.6). Bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht voor behandelperiodes langer dan 48 weken en de langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele ontwikkeling zijn onbekend. Simvastatine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij prepuberale kinderen en meisjes die nog niet menstrueren.

Hulpstof

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale 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 potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transporterroutes (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

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

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken

De kans op myopathie, waaronder rabdomyolyse, 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 de rubrieken 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. Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn in verband gebracht met gelijktijdige toediening van simvastatine samen met lipide wijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Voorschriftadviezen ten aanzien van geneesmiddeleninteracties zijn samengevat in onderstaande tabel (nadere informatie is te vinden in de tekst, zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Geneesmiddelinteracties die geassocieerd worden met verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse

Interacties met	Voorschrijfadvies
<i>Sterke CYP3A4-remmers, bv.:</i> – Itraconazol – Ketoconazol – Posaconazol – Voriconazol – Erytromycine – Claritromycine – Telitromycine – Hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir) – Boceprevir – Telaprevir – Nefazodon – Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd met simvastatine
Andere fibraten (uitgezonderd 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 het gebruik van grapefruitsap bij simvastatinegebruik

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties in samenhang met CYP3A4-remmers

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 - 3A4. Krachtige remmers van cytochroom-P450 - 3A4 verhogen de kans op myopathie en rabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn ondermeer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de 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, erytromycine, HIV-proteaseremmers (zoals 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).

Fluconazol

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

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met simvastatine is de kans op myopathie/rabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, is gebleken dat ciclosporine de AUC van HMG CoA reductase remmers vergroot. De vergroting van de AUC van 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 rabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van danazol gecontra-indiceerd (zie rubrieken 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 rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide 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 rabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.4). In een nog lopend 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 medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 20 mg per dag.

Calciumantagonisten

- *Verapamil*
Het risico op myopathie en rabdomyolyse 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 rabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van diltiazem en 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 die gelijktijdig worden behandeld met amlodipine en simvastatine hebben een verhoogd risico van myopathie. In een farmacokinetische studie bleek gelijktijdige toediening met amlodipine te

leiden tot een 1,6-voudige toename in blootstelling aan simvastatine zuur. Daarom moet de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig amlodipine krijgen.

Lomitapide

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

Matige remmers van CYP3A4

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

Remmers van het transporteiwit OATP1B1

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

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

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

Niacine (nicotinezuur)

Zeldzame gevallen van myopathie/ rhabdomyolyse zijn in verband gebracht met gelijktijdige toediening van simvastatine samen met lipide wijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur). In een farmacokinetische studie resulteerde de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van nicotinezuur met verlengde afgifte 2 g samen met simvastatine 20 mg in een bescheiden toename in de AUC van simvastatine en simvastatine zuur en in de C_{max} van simvastatine zuur plasmaconcentraties.

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

Er is melding gemaakt van myopathie en rhabdomyolyse bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine bij patiënten met nierfunctiestoornis. Nauwkeurige klinische controle van deze patiënten wordt geadviseerd.

Daptomycine

Het risico op myopathie en/of rhabdomyolyse 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 (bijv. voor behandeling van tuberculose), worden behandeld, de effectiviteit van simvastatine verminderd zijn. Bij een farmacokinetische studie met vrijwilligers, was de AUC voor simvastatinezuur gedaald met 93 % bij gelijktijdige toediening van rifampicine.

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 hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalized Ratio (INR), nam vanaf een baseline 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 coumarine-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 veranderd is. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarine-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-uterine blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Maar bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een ander 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 de lipideverlagende middelen tijdens de zwangerschap heeft waarschijnlijk weinig invloed op het resultaat van langdurige behandeling van een primaire hypercholesterolemie. Daarom mag simvastatine niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met simvastatine moet worden opgeschort voor zolang de zwangerschap duurt of tot is vastgelegd 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 geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men moet er bij het autorijden of bedienen van machines rekening mee houden dat in post-marketingonderzoek 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 grootschalig, langdurige, placebogecontroleerde, 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, behandeld met 40 mg/dag simvastatine (n = 10.269) of placebo (n = 10.267) kwam het veiligheidsprofiel van patiënten die met Simvastatine 40 mg werden behandeld overeen met dat van 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 Simvastatine 40 mg behandelde patiënten < 0,1 %. Verhoging van de transaminasen (> 3 x ULN bevestigd met een tweede bepaling) trad op bij 0,21 % (n = 21) van de met Simvastatine 40 mg behandelde patiënten tegen 0,09 % (n = 9) van de met placebo behandelde patiënten.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid: Zeer vaak (> 1/10), Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), Soms ($\geq 1/1000$, < 1/100), Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: Anafylaxie

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: slapeloosheid

Niet bekend: depressie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie

Zeer zelden: geheugenstoornis

Frequentie niet bekend: myasthenia gravis

Oogaandoeningen:

Zelden: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen

Frequentie niet bekend: oculaire myasthenie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden: constipatie, buikpijn, winderigheid, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: uitslag, pruritus, alopecia

zeer zelden: lichenoïde geneesmiddelenerupties

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden: myopathie* (incl. myositis), rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkramp

*In een klinische trial kwam myopathie vaak voor bij patiënten behandeld met simvastatine 80 mg/dag vergeleken met patiënten die werden behandeld met 20 mg/dag (1,0 % t.o.v. 0,02 %, respectievelijk) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zeer zelden: spierruptuur

Niet bekend: tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur, immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)**

**Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door: persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenase, 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

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.

Onderzoeken:

Zelden: verhoging van de serumtransaminasen (alanineaminotransferase~, 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, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld.

Er zijn in samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwarring) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen 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).

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gemeld voor sommige statines:

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

Pediatrie patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via 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 categorie: 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, en 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 worden de totaal/HDL-C en LDL/HDL-C-ratio's verlaagd.

Klinische werkzaamheid 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 met Simvastatine 40 mg/dag en 10.267 patiënten met placebo behandeld. Bij baseline 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 8.680 patiënten (42 %) hadden een concentratie boven 135mg/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 angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatie-ingrepen met 30 % ($p < 0,0001$) respectievelijk 16 % ($p = 0,0006$). 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 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 die zonder coronarialijden maar die cerebrovasculair of perifeer arterieel lijden hadden, mannen en vrouwen, zij die bij inclusie in de studie ouder of jonger dan 70 jaar

waren, aanwezigheid of afwezigheid van hypertensie, en met name ook hen die bij inclusie een lager LDL-cholesterol dan 3,0 mmol/l hadden.

In de Scandinavian Simvastatin Study (4S) werd het effect van behandeling met simvastatine op de totale mortaliteit beoordeeld bij 4.444 patiënten met CHZ with CHD and baseline total cholesterol 212-309 mg/dL en een totaalcholesterol bij baseline van 5,5 - 8,0 mmol/l. In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek werden patiënten met angina of een eerder doorgemaakt myocardiinfarct (MI) behandeld met dieet, standaardzorg, 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.

De Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) evalueerde het effect van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op belangrijke vasculaire gebeurtenissen (MVEs; gedefinieerd als fataal CHD, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie procedure, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie procedure) in 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van een myocardiinfarct. Er was geen significant verschil in de incidentie van MVEs tussen de 2 groepen; simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 tot 1,01. In de loop van de studie was het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. De veiligheidsprofielen van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar met uitzondering dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % was voor patiënten die simvastatine 80 mg gebruikten vergeleken met 0,02 % voor patiënten die op 20 mg zaten. Ongeveer de helft van de myopathie gevallen ontstonden tijdens het eerste jaar van de behandeling. 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 waren de gemiddelde LDL-C-verlagingen resp. 30, 38, 41 en 47 %. In onderzoeken bij patiënten met gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie op simvastatine 40 mg en 80 mg waren de mediane verlagingen van de triglyceriden 28 resp. 33 % (placebo: 2 %), en de gemiddelde HDL-C-verhogingen resp. 13 en 16 % (placebo: 3 %).

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd, waarbij 175 patiënten (99 jongens in Tanner-stadium II of hoger en 76 meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden) van 10 tot 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) werden gerandomiseerd naar simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Voorwaarde voor de deelname aan de studie was de baseline LDL-cholesterolwaarde tussen 4,1 en 10 mmol/l [160-400 mg/dl] en ten minste één ouder met een LDL-cholesterolwaarde $> 4,9$ mmol/l [189 mg/dl]. De dosering simvastatine (eenmaal daags 's avonds) was 10 mg gedurende de eerste 8 weken, 20 mg gedurende de tweede 8 weken en vervolgens 40 mg. Toen een verlenging met 24 weken werd voorgesteld, kozen 144 patiënten ervoor de therapie voort te zetten; zij kregen 40 mg simvastatine of placebo.

Simvastatine zorgde voor een significante daling van de plasmawaarde van LDL-cholesterol, TG en apo B. De resultaten na de verlenging, na 48 weken behandeling, waren vergelijkbaar met die van de basisstudie. Na 24 weken behandeling werd een gemiddelde LDL-cholesterolwaarde van 3,2 mmol/l [124,9 mg/dl] bereikt (range: 1,7-7,5 mmol/l [64,0-289,0 mg/dl]) in de groep die 40 mg simvastatine kreeg, in vergelijking met 5,4 mmol/l [207,8 mg/dl] (range: 3,3-8,7 mmol/l [128,0-334,0 mg/dl]) in de placebogroep.

Na 24 weken simvastatinebehandeling (met doseringen die met achtereenvolgende intervallen werden verhoogd van 10 naar 20 en 40 mg per dag), had simvastatine gezorgd voor een gemiddelde daling van het LDL-cholesterol met 36,8 % (placebo: toename van 1,1 % t.o.v. baseline), van apo B met 32,4 % (placebo: 0,5 %) en van de gemiddelde TG-waarde met 7,9 % (placebo: 3,2 %). De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde was

daarbij toegenomen met 8,3 % (placebo: 3,6 %). De gunstige effecten van simvastatine voor de langere termijn op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met heFH zijn niet bekend.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat *in vivo* gemakkelijk 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. Voor kinderen en adolescenten zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar

Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide “first-passeextractie”. 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 eenmalige en meermalige doses simvastatine bleek dat er na meermalige 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-hydroxyzuurmetaboliet was 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 SLCO1B1 gen c.521T> C allel hebben een lagere OATP1B1 activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metaboliet simvastatinezuur, is 120 % bij heterozygote dragers (CT) van het C allel en 221 % bij homozygote dragers (CC) ten opzichte van patiënten die het meest voorkomende genotype (TT) hebben. Het C allel heeft een frequentie van 18 % in de Europese populatie. Bij patiënten met SLCO1B1 polymorfisme bestaat het risico op verhoogde blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit van meermalige doses, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologisch mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte simvastatinezuur geen foetale misvormingen en had het geen effect op de fertiliteit, de voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

lactose
microcristallijne cellulose
gepregelatineerd maïszetmeel
butylhydroxyanisol (E320)
magnesiumstearaat
talk

Filmomhulling:

hydroxypropylcellulose
methylhydroxypropylcellulose
titaandioxide (E 171)
talk

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

Kartonnen doosjes met 1, 2, 3, 5 of 10 PVC/PE/PVDC/Al blisters à 10 tabletten.
Kartonnen doosjes met 1, 2 of 4 PVC/PE/PVDC/Al blisters à 14 tabletten.
Kartonnen doosjes met 50 tabletten in EAV blisters (PVC/PE/PVDC/Al).
HDPE tablettencontainers met 100, 250, 300 of 500 tabletten, afgesloten met een kinderveilige sluiting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

BioOrganics BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen

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

RVG 33958; Simvastatine 10 mg, filmomhulde tabletten.
RVG 33959; Simvastatine 20 mg, filmomhulde tabletten.

RVG 33960; Simvastatine 40 mg, filmomhulde tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juni 2006

Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 april 2023