

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten
Simvastatine Jubilant 20 mg filmomhulde tabletten
Simvastatine Jubilant 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10, 20 of 40 mg simvastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg tablet bevat 74,50 mg lactose anhydraat.

Elke 20 mg tablet bevat 149,0 mg lactose anhydraat

Elke 40 mg tablet bevat 298,0 mg lactose anhydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

10 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, biconvexe tabletten, met een breukstreep en de code "10" aan een kant en de code "SVT" aan de andere kant.

20 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, biconvexe tabletten, met een breukstreep en de code "20" aan een kant en de code "SVT" aan de andere kant.

40 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige biconvexe tabletten, met een breukstreep en de code "40" aan een kant en de code "SVT" aan de andere kant.

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 (bv. 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/dag. 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 op de lagere doses hun streefwaarden niet hebben gehaald en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden geplaatst en moet tijdens behandeling met Simvastatine Jubilant 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 Jubilant 40 mg/dag in de avond. Bij deze patiënten moet Simvastatine Jubilant worden toegepast als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

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

Cardiovasculaire preventie

De gebruikelijke dosering van Simvastatine Jubilant 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 Jubilant 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 Jubilant samen met fibraten(uitgezonderd gemfibrozil (zie rubriek 4.3) of fenofibraat) gebruiken, mag de dosis Simvastatine Jubilant niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem gelijktijdig met Simvastatine Jubilant gebruiken, mag de dosis Simvastatine Jubilant niet hoger zijn 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.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatische patiënten

Bij kinderen en adolescenten (jongens: Tanner-stadium II en hoger en meisjes: minstens één jaar postmenarche, 10-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg eenmaal daags in de avond in te nemen. Kinderen en adolescenten moeten vóór instelling van behandeling met simvastatine een standaard cholesterolverlagend dieet volgen; dit dieet moet tijdens behandeling met simvastatine worden voortgezet.

Het aanbevolen doseringsbereik is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosis is 40 mg/dag. Doses moeten per patiënt bepaald worden, afgaande op de aanbevolen streefwaarde van de therapie, zoals beschreven in de aanbevelingen voor de behandeling van kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Aanpassingen moeten met intervallen van 4 weken of meer worden gemaakt.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Simvastatine Jubilant kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

De makkelijkste manier om een tablet te breken is:

- plaats de tablet met de breukgleuf naar boven
- plaats de duim op de breukgleuf en druk erop

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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 (zoals 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 Jubilant (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

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 rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobininurie, 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.

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

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag (gemiddelde follow-up 6,7 jaar) was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % tegen 0,02 % voor patiënten op 20 mg/dag. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 % (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

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

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

Verminderde functie van transporteiwitten

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

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

Meting 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 de uitgangswaarde 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 referentieuitgangswaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen het CK vóór instelling van de behandeling worden gemeten:

- ouderen (leeftijd \geq 65 jaar)
- vrouwelijke 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 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 referentieuitgangswaarde is verhoogd ($>5x$ 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 $< 5x$ ULN is, moet 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 serumcreatin kinase, 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.

Bij patiënten die naar de dosis 80 mg zijn getitreerd, is een hogere frequentie van myopathie waargenomen (zie rubriek 5.1). Periodieke CK-metingen worden aanbevolen omdat deze nuttig kunnen zijn voor het signaleren van subklinische gevallen van myopathie. Maar er is geen zekerheid dat dergelijke controles myopathie voorkomen.

Enkele dagen voor 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 CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals 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).

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

Het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, kan ook toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met HoFH kan dit risico toenemen door gelijktijdig gebruik van lomitapide en simvastatine.

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals 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 moet niet gelijktijdig met systemische samenstellingen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na beëindiging van de fusidinezuurbehandeling worden toegediend. 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 met 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 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 40mg/dag met lomitapide worden vermeden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

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

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP) Gelijktijdige toediening van producten die BCRP-remmers zijn (bijv. Elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Daarom moet een dosisaanpassing van simvastatine worden overwogen afhankelijk van de voorgeschreven dosis. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine is niet onderzocht, **maar de dosis simvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met producten 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 combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met

niacine overwegen, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste therapiemaanden en als de dosis van één van beide middelen verhoogd wordt.

Daarnaast 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.

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 (bv. 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/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 Jubilant, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart Simvastatine Jubilant 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 (<3 x 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 aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar dan de verlaging van het vasculaire risico met een statine en moet daarom geen reden zijn om de behandeling met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gecontroleerd volgens de landelijke richtlijnen.

Interstitiële longziekte

Gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van sommige statines, waaronder simvastatine, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Zichtbare kenmerken kunnen o.a. dyspneu, niet-productieve hoest en verminderde algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Als wordt vermoed dat interstitiële longziekte zich bij een patiënt heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines stopgezet worden.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van simvastatine bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II en hoger) en bij meisjes die minstens één jaar postmenarchaal waren. Het bijwerkingenprofiel bij de met simvastatine behandelde patiënten was over het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten die placebo kregen. **Doseringen boven de 40 mg zijn in deze populatie niet onderzocht.** In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er bij de adolescente jongens en meisjes geen waarneembaar effect op groei of seksuele rijping en bij de meisjes geen effect op de duur van de menstruatiecycclus (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 werkzaamheid 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.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interactie 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

Het risico 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 4.3 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. Gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Voorschrijfadvisen 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).

Geneesmiddeleninteracties die geassocieerd worden met verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse

Interacties met	Voorschrijfadvisen
<i>Krachtige CYP3A4-remmers, bv.</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Gecontra-indiceerd met simvastatine

Voriconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine Hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	
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
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, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine,

claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten 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 geheel opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol

Bij gelijktijdige toediening van danazol met simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik met 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 (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) 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 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 klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen.

Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Calciumantagonisten

- *Verapamil*

Het risico op myopathie en rbdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening met verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4.

Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

- *Diltiazem*

Het risico op myopathie en rbdomyolyse neemt toe door gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

- *Amlodipine*

Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de concentratie simvastatinezuur met een factor 1,6.

Daarom mag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Lomitapide

Het risico op myopathie en rbdomyolyse kan 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 BCRP remmen, waaronder elbasvir of grazoprevir, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Niacine (nicotinezuur)

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

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt cytochroom-P450 3A4. 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 rabdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische controle van patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

Rifampicine

Omdat rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine (bv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld, de werkzaamheid 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 hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalised Ratio (INR), nam vanaf 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 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 Jubilant 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 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 de lipideverlagende middelen tijdens de zwangerschap heeft waarschijnlijk weinig invloed op het resultaat van langdurige behandeling van een primaire hypercholesterolemie. Daarom mag Simvastatine Jubilant niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met Simvastatine Jubilant moet worden opgeschort voor zolang de zwangerschap duurt of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is. (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of simvastatine of de metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die Simvastatine Jubilant 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 Jubilant 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 grootschalige, 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 40 mg simvastatine 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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maag-darmstelselaandoeningen:

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

* 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).

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: persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, 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:

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 gezicht, dyspneu en malaise.

Onderzoeken:

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

Bij gebruik van statines, waaronder Simvastatine Jubilant, 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).

Met sommige statines zijn de volgende aanvullende bijwerkingen gemeld:

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

Pediatrische patiënten

In een onderzoek van 48 weken bij kinderen en adolescenten (jongens Tannerstadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 175) waren de veiligheid en verdraagzaamheid van de met simvastatine behandelde groep over het algemeen vergelijkbaar met de placebogroep. De langetermijneffecten op fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn niet bekend. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar na een jaar behandeling (zie rubrieken 4.2, 4.4, en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. 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-reductaseremmer,
ATC-code: C10A A01

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 de normale als de verhoogde LDL-C concentraties 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. Als uitgangswaarde hadden 6.793 patiënten (33%) een LDL-C-concentratie onder 3,0 mmol/l [116 mg/dl]; 5.063 patiënten (25%) hadden een concentratie tussen 3,0 mmol/l [116 mg/dl] en 3,5 mmol/l [135 mg/dl]; 8.680 patiënten (42%) hadden een concentratie boven 3,5 mmol/l [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 angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatie-ingrepen met 30% ($p < 0,0001$) respectievelijk 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 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 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 een uitgangswaarde van 5,5 – 8,0 mmol/l [212-309 mg/dl]. In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek werden patiënten met angina of een eerder doorgemaakt myocardinfarct (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 geïdentificeerd en symptomloos 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 $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. De veiligheidsprofielen waren tussen de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % voor patiënten op simvastatine 80 mg was versus 0,02 % voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandeljaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 %.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

In onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van simvastatine 10, 20, 40 en 80 mg/dag werden vergeleken bij patiënten met hypercholesterolemie 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%).

Pediatische patiënten

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 175 patiënten (99 jongens Tanner-stadium II en hoger en 76 meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) gerandomiseerd naar simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Voor inclusie in het onderzoek moest de uitgangswaarde LDL-C tussen 4,1 en 10 mmol/l [160-400 mg/dl] liggen, en minstens één ouder moest een LDL-C > 4,9 mmol/l [189 mg/dl] hebben. De dosis simvastatine (eenmaal daags 's avonds) was 10 mg voor de eerste 8 weken, 20 mg voor de tweede 8 weken en daarna 40 mg. In een 24 weken durende verlenging kozen 144 patiënten ervoor met de therapie door te gaan; zij kregen simvastatine 40 mg of placebo.

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

Na 24 weken behandeling was de gemiddelde bereikte LDL-C-waarde 3,2 mmol/l [124,9 mg/dl] (bereik: 1,7-7,5 mmol/l [64,0-289,0 mg/dl]) in de groep met simvastatine 40 mg vs. 5,4 mmol/l [207,8 mg/dl] (bereik: 3,3-8,7 mmol/l [128,0-334,0 mg/dl]) in de placebogroep.

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

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

langetermijnwerkzaamheid 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 bij volwassenen onderzocht. Er zijn geen gegevens over farmacokinetiek bij kinderen en adolescenten.

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 bètahydroxyzuur 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.

Speciale populaties

SLCO1B1-polymorfisme

Dragers van het SLCO1B1-allel (c.521T>C) hebben een lagere OATP1B1-activiteit.

De gemiddelde blootstelling (AUC) aan het meest voorname actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote (CC) dragers ten opzichte van patiënten die het meest algemene genotype (TT) hebben. Het C-allel heeft een frequentie van 18% onder de Europese patiënten. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (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 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

Lactose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Gebutyleerd hydroxyanisol (E320)
Microkristallijne cellulose (E460 (i))
Magnesiumstearaat (E572)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De bewaartermijn bedraagt 3 jaar voor tabletten in Al/Al blisterverpakkingen.
De bewaartermijn bedraagt 2 jaar voor tabletten in PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakkingen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simvastatine Jubilant 10 mg

Doosje met 28 of 30 tabletten in PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakking of Al/Al blisterverpakking

Simvastatine Jubilant 20 mg

Doosje met 28, 30 of 90 tabletten in PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakking of Al/Al blisterverpakking

Simvastatine Jubilant 40 mg

Doosje met 28, 30 of 90 tabletten in PVDC/PE/PVC/Al blisterverpakking of Al/Al blisterverpakking

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

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Block C
9820 Merelbeke
België

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

Simvastatine Jubilant 10 mg: RVG 34925
Simvastatine Jubilant 20 mg: RVG 34926
Simvastatine Jubilant 40 mg: RVG 34927

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2007
Datum van laatste verlenging: 15 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 9:
4 september 2018