

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Viatris 20 mg filmomhulde tabletten

Simvastatine Viatris 40 mg filmomhulde tabletten

Simvastatine Viatris 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg van de werkzame stof simvastatine.

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg van de werkzame stof simvastatine.

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg van de werkzame stof simvastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Lactosemonohydraat (tabletkern)
57,68 mg per filmomhulde tablet

Lactosemonohydraat (tabletkern)
115,36 mg per filmomhulde tablet

Lactosemonohydraat (tabletkern)
230,72 mg per filmomhulde tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Simvastatine Viatris 20 mg filmomhulde tabletten zijn donkerbruine, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de inscriptie «SV3» op de ene zijde van de tablet en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Simvastatine Viatris 40 mg filmomhulde tabletten zijn roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de inscriptie «SV4» op de ene zijde van de tablet en «M» op de andere zijde.

Simvastatine Viatris 80 mg filmomhulde tabletten zijn roze tot steenrode, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de inscriptie «SV5» op de ene zijde van de tablet en een breukstreep op de andere zijde. 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 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 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 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 dosering simvastatine 40 mg/dag in de avond. Bij deze patiënten moet Simvastatine Viatrix 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 innemen, mag de dosis van 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 Viatris 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 fibraten, andere dan gemfibrozil (zie rubriek 4.3) of fenofibraat samen met simvastatine innemen, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil, diltiazem of producten die elbasvir of grazoprevir bevatten gelijktijdig met simvastatine gebruiken, mag de dosis simvastatine niet hoger zijn 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (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.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten (jongens Tannerstadium II en hoger en meisjes die al minstens één jaar hun maandstonden hebben, van 10-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen gebruikelijke startdosering 10 mg eenmaal per dag 's avonds. Kinderen en adolescenten moeten op een standaard cholesterolverlagend dieet worden geplaatst voor de start van de behandeling met simvastatine; dat dieet moet worden voortgezet tijdens de behandeling met simvastatine.

De aanbevolen doseringsvork is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosering is 40 mg/dag. De dosering moet individueel worden aangepast volgens de aanbevolen doelstelling van de behandeling zoals aanbevolen door de richtlijnen voor de behandeling van kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Aanpassingen moeten gebeuren met een interval van 4 weken of langer.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Simvastatine kan als een eenmalige dosis 's avonds worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC ongeveer 5-maal of meer verhogen) (bv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Bij patiënten met HoFH (homozygote familiale hypercholesterolemie), gelijktijdige toediening van lomitapide en doses >40 mg simvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 myoglobulinurie, en in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. De kans op myopathie neemt toe bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma (d.w.z. verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur), wat voor een deel het gevolg kan zijn van interactieve geneesmiddelen die interfereren met 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 41413 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24747 (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 de geneesmiddelinteracties te verminderen* en rubrieken 4.2, 4.3, en 4.5).

In een klinisch onderzoek waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekte behandeld werden met simvastatine 40 mg/dag (mediane follow-up 3,9 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 0,05% bij niet-Chinese patiënten (n=7.367) tegen 0,24% bij Chinese patiënten (n=5.468). Hoewel de enige Aziatische populatie die in deze studie beoordeeld werd een Chinese populatie was, is voorzichtigheid geboden wanneer simvastatine wordt voorgeschreven aan Aziatische patiënten en moet de laagst noodzakelijke dosering worden gebruikt.

Verminderde werking van transportproteïnen

Een verminderde werking van de OATP-transportproteïnen in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en zo ook het risico op myopathie en rhabdomyolyse. Een verminderde werking kan optreden als gevolg van remming door interagerende geneesmiddelen (bv. ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 c.521T>C-genotype.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-allel (c.521T>C) dat codeert voor een minder actieve OATP1B1-proteïne, vertonen een hogere systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een hoger risico op myopathie. Het risico op myopathie als gevolg van een hoge dosis (80 mg) simvastatine is ongeveer 1% over het algemeen, zonder genetische tests. Uit de resultaten van de SEARCH-studie is gebleken dat homozygote dragers van het C-allel (ook CC-genoemd) die met 80 mg worden behandeld, 15% risico lopen om binnen een jaar myopathie te ontwikkelen, terwijl dat risico 1,5% bedraagt bij heterozygote dragers van het C-allel. Het overeenkomstige risico is 0,3% bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Indien beschikbaar, moet onderzoek van het genotype op aanwezigheid van het C-allel overwogen worden als onderdeel van de risico-batenanalyse vooraleer simvastatine 80 mg wordt voorgeschreven bij individuele patiënten, en bij patiënten die drager zijn van het CC-genotype moeten hoge doses vermeden worden. Ook als dit gen niet aanwezig is bij genotypering, kan echter myopathie optreden.

Meting 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 ≥ 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 baseline is verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK $< 5 \times \text{ULN}$ 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 persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

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

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 rhabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazole, voriconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, HIV-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), alsook gemfibrozil, ciclosporine en danazol. Gebruik van deze geneesmiddelen is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

De kans op myopathie en rhabdomyolyse is ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). De kans op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan stijgen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met HoFH kan dit risico verhoogd zijn bij concomiterend gebruik van lomitapide en simvastatine.

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, 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 ongeveer vijfmaal of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de therapie met simvastatine tijdens die behandeling worden opgeschort (en gebruik van een ander statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil, diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van pompelmoessap 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 rhabdomyolyse mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 10 mg per dag bij patiënten die simvastatine innemen 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 met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van fusidinezuur noodzakelijk geacht wordt, moet de behandeling met het statine worden stopgezet tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet de raad krijgen om

onmiddellijk medisch advies in te winnen als er symptomen optreden van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De behandeling met het statine mag zeven dagen na de laatste dosis van fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke gevallen waarin systemisch fusidinezuur langdurig noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak om Simvastatine Viatris en fusidinezuur gelijktijdig toe te dienen uitsluitend van geval tot geval worden overwogen en onder nauwlettende medische supervisie.

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

Patiënten die samen met simvastatine, in het bijzonder hogere doses simvastatine, andere geneesmiddelen innemen gekend om hun matig remmend effect op CYP3A4 kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben. Wanneer simvastatine gelijktijdig wordt toegediend met een matige remmer van CYP3A4 (stoffen die de AUC ongeveer 2-5-maal verhogen) kan een aanpassing van de dosering van simvastatine noodzakelijk zijn. Bij bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximale dosis simvastatine van 20 mg aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). Gelijktijdige toediening van producten die BCRP remmen (bv. 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; de dosis simvastatine mag echter 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 klinische studie (mediane follow-up 3,9 jaar) met patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekte en bij wie de LDL-C-spiegels goed onder controle waren met simvastatine 40 mg/dag met of zonder ezetimibe 10 mg, was er geen aanvullend gunstig effect op de cardiovasculaire uitkomsten met de toevoeging van lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) 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 geneesmiddelen verhoogd wordt.

Bovendien was in deze studie de incidentie van myopathie ongeveer 0,24% bij

Chinese patiënten die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg kregen in vergelijking met 1,24% bij Chinese patiënten die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg gelijktijdig kregen met nicotinezuur/laropirant met gereguleerde afgifte 2.000 mg/40 mg. Hoewel de enige Aziatische populatie die in deze studie beoordeeld werd een Chinese populatie was, wordt aangezien de incidentie van myopathie hoger is bij Chinese dan bij niet-Chinese patiënten, de gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

Acipimox is structureel verwant aan niacine. Hoewel acipimox niet werd onderzocht, kan het risico op toxische effecten op de spieren vergelijkbaar zijn met dat van niacine.

Daptomycine

Er zijn gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (zoals simvastatine) en daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers samen met daptomycine voorgeschreven worden, aangezien elk van beide stoffen in monotherapie myopathie en/of rhabdomyolyse kan veroorzaken. Er moet overwogen worden om simvastatine tijdelijk stop te zetten bij patiënten die daptomycine krijgen, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van daptomycine voor verdere informatie over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (zoals simvastatine) en voor verdere richtlijnen over monitoring. (Zie rubriek 4.5.).

Invloed op de lever

In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot $3 > x$ 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 ALT met spieren kan samenhangen; als het ALT 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 simvastatine bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren.

Zoals 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 de glykemie verhogen en bij sommige patiënten die een hoog risico lopen om later diabetes te ontwikkelen, een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele diabetesbehandeling wenselijk is. Dat risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico met statines en mag dus geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten. Patiënten die een risico lopen (nuchtere glykemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

Interstitiële longaandoening

Gevalen van interstitiële longaandoening werden gemeld met sommige statines, vooral bij langdurige therapie (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) omvatten. Als vermoed wordt dat de patiënt een interstitiële longaandoening heeft, moet de statinetherapie stopgezet worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de doeltreffendheid van simvastatine bij patiënten van 10-17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie werden onderzocht in een gecontroleerde klinische studie bij adolescente jongens Tannerstadium II en hoger en bij meisjes die al minstens één jaar hun maandstonden hadden. De patiënten die werden behandeld met simvastatine, vertoonden een profiel van bijwerkingen dat doorgaans vergelijkbaar was met dat bij de patiënten die werden behandeld met de placebo. **Doseringen hoger dan 40 mg werden in deze populatie niet onderzocht.** In deze beperkte gecontroleerde studie was er geen aantoonbaar effect op de groei of de seksuele rijping bij adolescente jongens of meisjes, of een effect op de duur van de menstratiecyclus bij meisjes (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1). Adolescente meisjes moeten advies krijgen over geschikte contraceptieve methoden terwijl ze een behandeling met simvastatine krijgen (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij patiënten < 18 jaar werden de doeltreffendheid en de veiligheid niet onderzocht gedurende een behandelingsperiode > 48 weken en de langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele rijping zijn niet bekend. Simvastatine werd niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, prepuberale kinderen en meisjes voor de menarche.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals 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 tot mogelijke interacties met HMG Co-A-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen die bepaalde enzymen (bv. CYP3A4) en/of transporterroutes (bv. OATP1B) remmen, kunnen de plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen en kunnen leiden tot een hoger risico op myopathie/rabdomyolyse.

Raadpleeg de produktinformatie 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 dosis 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 rhabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening met fibraten verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder *Farmacokinetische interacties* en 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/rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

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

Geneesmiddeleninteracties geassocieerd met verhoogd risico op myopathie/rhabdomyolyse

Interacties met	Voorschrijfadvisen
<i>Sterke CYP3A4 remmers:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycine Clarithromycine Telithromycine HIV protease remmers (bv. 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)	Wordt bij 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	Er moet overwogen worden om simvastatine tijdelijk stop te zetten bij patiënten die daptomycine krijgen, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico (zie rubriek 4.4.)
Ticagrelor	Doses hoger dan 40 mg simvastatine per dag worden niet aanbevolen
Pompelmoessap	Vermijd het gebruik van pompelmoessap 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 rhabdomyolyse 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, boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, HIV-proteaseremmers (bv. nelfinavir), 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. Telithromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Daarom is gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten gecontra-indiceerd, evenals gemfibrozil, ciclosporine, en danazol (zie rubriek 4.3). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC ongeveer 5-maal of meer verhogen) niet te vermijden is, moet therapie met simvastatine tijdens de behandeling worden opgeschort (en gebruik van een ander 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

Zeldzame gevallen van rhabdomyolyse geassocieerd met de gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol werden gemeld (zie rubriek 4.4.).

Ciclosporine

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

Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging van simvastatinezuur komt waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol

Bij gelijktijdige toediening van danazol met simvastatine is de kans op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd; daarom is 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). Gelijktijdig gebruik met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, kan stijgen door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch of farmacokinetisch, of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele sterfgevallen) bij patiënten die deze combinatie kregen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan een stijging van de plasmaconcentratie van beide middelen veroorzaken.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet de behandeling met simvastatine worden stopgezet tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

Amiodaron

Bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine is de kans op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek 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 rhabdomyolyse 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 rhabdomyolyse 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 rhabdomyolyse kan verhoogd zijn bij concomiterende toediening van lomitapide en simvastatine (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom mag bij patiënten met HoFH de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 40 mg per dag wanneer patiënten gelijktijdig lomitapide krijgen.

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 transportproteïne OATP1B1:

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

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP):

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die remmers zijn van BCRP, met inbegrip van producten die elbasvir of grazoprevir bevatten, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Interactie met glecaprevir/pibrentasvir:

Glecaprevir/pibrentasvir zijn krachtige remmers van OATP1B1, OATP1B3 en MDR1 en zwakke remmers van BCRP. Er is aangetoond dat gelijktijdige toediening van simvastatine of simvastatinezuur met de vermelde antivirale middelen de plasmaconcentraties van het statine verhoogt, wat op zijn beurt kan leiden tot een toename van dosisafhankelijke bijwerkingen zoals myopathie.

Niacine (nicotinezuur):

Gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rhabdomyolyse. 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.

Ticagrelor:

Gelijktijdige toediening van ticagrelor met simvastatine verhoogde de simvastatine C_{max} met 81 % en AUC met 56 %, en het verhoogde de simvastatinezuur C_{max} met 64 % en AUC met 52 %. Sommige individuele verhogingen waren gelijk aan factor 2 tot 3. Gelijktijdige toediening van ticagrelor met een dagelijkse dosis simvastatine hoger dan 40 mg kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en moet afgewogen worden

Samenvatting van de productkenmerken

tegen de mogelijke voordelen.

Er was geen effect van simvastatine op plasmaconcentraties van ticagrelor. Het gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doses simvastatine hoger dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

Pompelmoessap:

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

Colchicine:

Er zijn meldingen van myopathie en rhabdomyolyse bij patiënten met nierinsufficiëntie bij een gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine. Nauwkeurige klinische controle van patiënten die deze combinatie namen, is geadviseerd.

Daptomycine:

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

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 gemiddeld 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 Viatrix 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 moet 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 vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 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, moeten vrouwen die simvastatine gebruiken hun kinderen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van klinische studies over de effecten van simvastatine op de vruchtbaarheid bij de mens. Simvastatine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en wijfjesratten (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 het bedienen van machines rekening mee houden dat in postmarketingonderzoek 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot < $1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot < $1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot < $1/1.000$), 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 longaandoening (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

Zeer zelden : lichenoïde geneesmiddelenerupties

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: myopathie* (waaronder myositis), rhabdomyolyse 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).

Zeer zelden: spierruptuur

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

** In zeer zeldzame gevallen werd melding gemaakt van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM), een auto-immuunmyopathie, tijdens of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door: persisterende proximale spierzwakte en een verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de behandeling met het statine; spierbiopsie die een necrotiserende myopathie zonder significante ontsteking aantoonst; verbetering met immunosuppressiva (zie rubriek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie

Niet bekend : erectiele dysfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: asthenie

Een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom dat een of meer van de volgende beelden omvat, is zelden gemeld: angio-oedeem, lupus-achtig 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, aspartaat-aminotransferase, 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 extra bijwerkingen werden ook gemeld met sommige statines:

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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 niet werkzaam lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van simvastatine houdt mogelijk verband met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met als gevolg een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Ook het apolipoproteïne B wordt bij behandeling met simvastatine aanzienlijk verlaagd. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van het HDL-C en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen 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; en 8.680 patiënten (42 %) hadden een concentratie boven 135 mg/dl.

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

De vermindering van niet-vasculaire sterfgevallen werd niet statistisch significant. Simvastatine verminderde ook het risico op belangrijke coronaire events (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI of overlijden door CHZ) met 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatine verminderde de noodzaak van coronaire revascularisatie-ingrepen (waaronder coronary artery bypass grafting of percutane transluminale 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 coronair lijden 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 baseline van 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). 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 geverifieerd 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 of 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 %).

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 175 patiënten (99 jongens Tannerstadium II en hoger en 76 meisjes die al minstens één jaar hun maandstonden hadden) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) gerandomiseerd naar simvastatine of een placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Inclusie in de studie vereiste een initiële LDL-C-spiegel van 160 tot 400 mg/dl en minstens één ouder met een LDL-C-spiegel > 189 mg/dl. De dosering van simvastatine (eenmaal per dag 's avonds) was 10 mg de eerste 8 weken, 20 mg de volgende 8 weken en daarna 40 mg. In een extensie van 24 weken besloten 144 patiënten om de behandeling voort te zetten en die patiënten kregen simvastatine 40 mg of een placebo.

Simvastatine verlaagde de plasmaconcentraties van LDL-C, TG en Apo B significant. De resultaten van de extensie na 48 weken waren vergelijkbaar met de resultaten die werden waargenomen in de basisstudie.

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

Na 24 weken behandeling met simvastatine (in een dosering die om de 8 weken werd verhoogd van 10 naar 20 en vervolgens hoogstens 40 mg per dag) verlaagde simvastatine de gemiddelde LDL-C met 36,8% (placebo: 1,1% stijging ten opzichte van de beginwaarde), Apo B met 32,4% (placebo: 0,5%) en de mediane TG-spiegels met 7,9% (placebo: 3,2%) en verhoogde het de gemiddelde HDL-C-spiegels met 8,3% (placebo: 3,6%). De langetermijneffecten van simvastatine op de cardiovasculaire evenementen bij kinderen met heFH zijn niet bekend.

De veiligheid en de doeltreffendheid van doseringen hoger dan 40 mg per dag werden niet onderzocht bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De langetermijndoeltreffendheid van een behandeling met simvastatine tijdens de kinderjaren om de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen werd niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een niet werkzaam 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 werden onderzocht bij volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens 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 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 %.

Biotransformatie en 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 metabolieten uitgescheiden.

Simvastatinezuur wordt actief opgenomen in de hepatocyten door de transportproteïne OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Speciale populaties

SLOC1B1-polymorfisme

Dragers van het c.521T>C-allel van het SLCO1B1-gen vertonen een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote (CC) dragers ten opzichte van die bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT). De frequentie van het C-allel in de Europese populatie bedraagt 18%. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat het risico op een verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur, die het risico op rbdomyolyse kan verhogen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit 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

Tabletkern

Ascorbinezuur
Butylhydroxyanisol (E320)
Citroenzuurmonohydraat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumlaurylsulfaat
Hypromellose
Talk

20 mg enkel:

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

40 mg enkel:

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

80 mg enkel:

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E171)

Macrogol
Talk
Rood ijzeroxide (E172)

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

HDPE flessen met PP deksel
Al/PVC/PVdC blisterverpakkingen

20 en 40 mg:

Verpakkingsgrootten voor alle verpakkingstypen: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 en 1000.

80 mg:

Verpakkingen voor blisters: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 en 1000.

Verpakkingen voor HDPE flessen: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 en 500.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

20mg:

Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE262552

HDPE fles: BE548026

40mg:

Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE262525

HDPE fles: BE548035

80mg:

Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE262491

HDPE fles: BE548044

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/05/2004
Datum van laatste verlenging: 19/09/2007

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023