

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
Simvastatine Teva 40 mg filmomhulde tabletten  
Simvastatine Teva 80 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**20 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg simvastatine.  
**40 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg simvastatine.  
**80 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg simvastatine.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

**20 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 142,84 mg lactosemonohydraat.  
**40 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 285,68 mg lactosemonohydraat.  
**80 mg:** Elke filmomhulde tablet bevat 571,12 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

**20 mg:** geelbruine, ovale filmomhulde tabletten met breukstreep aan één zijde.  
**40 mg:** roze, ovale filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.  
**80 mg:** baksteenrode, ovale filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde.  
De 20 mg, 40 mg en 80 mg 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 reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende zijn.

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

##### Cardiovasculaire preventie

Vermindering van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met manifest atherosclerotisch cardiovasculair lijden of diabetes mellitus, met een normaal of een verhoogd cholesterol, als aanvulling

op correctie van andere risicofactoren en andere cardioprotectieve therapie (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Simvastatine Teva is in België niet beschikbaar in de sterkte 5 mg en 10 mg.

### Dosering

Het doseringsbereik van simvastatine is 5 – 80 mg/dag, oraal als eenmalige dosis 's avonds. Waar nodig moet de dosis worden aangepast met intervallen van niet minder dan 4 weken, tot maximaal 80 mg/dag als eenmalige dosis 's avonds. De dosis van 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die de therapeutische doelstellingen niet bereiken met lagere doseringen 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 's avonds. Patiënten bij wie het LDL-C sterk moet worden verlaagd (meer dan 45%) kunnen als aanvangsdosering 20 – 40 mg/dag krijgen, als eenmalige dosis 's avonds. Waar nodig moet de dosis volgens de hierboven beschreven richtlijn worden aangepast.

### *Homozygote familiale hypercholesterolemie*

Op grond van de resultaten van een gecontroleerd klinisch onderzoek is de aanbevolen startdosering simvastatine 40 mg/dag 's avonds. Bij deze patiënten moet simvastatine worden toegepast als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

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

### *Cardiovasculaire preventie*

De gebruikelijke dosering van simvastatine is 20 – 40 mg/dag, als eenmalige dosis 's avonds bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten (CHZ, met of zonder hyperlipidemie). Medicamenteuse therapie kan gelijktijdig met dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Waar nodig moet de dosering volgens de hierboven beschreven richtlijnen worden aangepast.

### Gelijktijdige therapie

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

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

### *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.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten (jongens Tanner Stadium II en hoger en meisjes die sinds minstens één jaar postmenarchaal zijn, 10-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanvangsdosering 10 mg eenmaal per dag 's avonds. Kinderen en adolescenten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet volgen voordat de behandeling met simvastatine wordt ingesteld; dit dieet moet voortgezet worden tijdens de behandeling met simvastatine.

Het aanbevolen doseringsbereik is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosis is 40 mg/dag. De dosissen moeten individueel aangepast worden in functie van de aanbevolen doelstelling van de behandeling, volgens de aanbevelingen bij de behandeling van kinderen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De aanpassingen moeten gemaakt worden met tussenpozen van minimaal 4 weken.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

#### Wijze van toediening

Simvastatine Teva 20/40/80 mg wordt oraal toegediend. Simvastatine Teva 20/40/80 mg kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

### **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 (middelen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (zoals itraconazol, ketaconazol, posaconazole, voriconazole, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobocistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Bij patiënten met HoFH, gelijktijdige toediening van lomitapide met doseringen > 40 mg simvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Myopathie / rabdomyolyse

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

rhabdomyolyse, met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is de kans op myopathie verhoogd (d.w.z. verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur), wat voor een deel het gevolg kan zijn van interactieve geneesmiddelen die interfereren met simvastatinemetabolisme en/of transporterroutes (zie rubriek 4.5).

Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers, is de kans op myopathie/rhabdomyolyse dosisafhankelijk. In een databank van klinische studies waarin 41413 patiënten met simvastatine behandeld waarvan er 24747 patiënten (dat is ongeveer 60%) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens 4 jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03%, 0,08% en 0,61 % voor respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd en sommige geneesmiddelen die interactie vertoonden, werden uitgesloten..

In een klinische studie waarin patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag (gemiddelde follow-up 6,7 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% in vergelijking met 0,02% bij de patiënten die 20 mg/dag kregen. Ongeveer de helft van die gevallen van myopathie heeft zich voorgedaan tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend jaar van behandeling was ongeveer 0,1% (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

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

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten zijn behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane follow-up 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 transportproteïnen

Een verminderde functie van hepatische OATP transportproteïnen kan de systemische blootstelling aan simvastatine doen toenemen en het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhogen. Een verminderde functie kan optreden als gevolg van remming door interagerende geneesmiddelen (bijv. ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 c.521T>C genotype.

Patiënten die het SLCO1B1 gen (c.521T>C allel) dragen dat codeert voor een minder actieve OATP1B1-proteïne, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico op myopathie gerelateerd aan een hoge dosis simvastatine (80 mg) is ongeveer 1% in het algemeen, zonder genetische test. Op basis van de resultaten van de SEARCH studie, hebben homozygote dragers van het C allel (ook CC genoemd) die behandeld

worden met 80 mg, 15% risico op myopathie binnen één jaar, terwijl het risico bij heterozygote dragers van het C allel (CT) 1,5% is. Het overeenkomstige risico is 0,3% bij patiënten die het meest courante genotype (TT) hebben (zie rubriek 5.2). Indien beschikbaar, moet genotypering voor de aanwezigheid van het C allel overwogen worden in het kader van de baten-/risico-evaluatie voorafgaand aan het voorschrijven van 80 mg simvastatine aan individuele patiënten en hoge dosissen moeten vermeden worden bij patiënten die drager van het CC genotype blijken te zijn. Het ontbreken van dit gen bij genotypering sluit echter niet uit dat myopathie toch kan optreden.

#### *Meting van het creatinekinase*

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

#### *Vóór behandeling*

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

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. 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 hypothyroidie,
- 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 de behandeling*

Als er bij een patiënt die met een statine wordt behandeld spierpijn, -zwakte of -kramp optreedt moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden zonder zware lichameijke inspanning significant verhoogd zijn ( $>5x$ ULN) moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK  $< 5x$ 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 serumcreatinenase, 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 ander statine in de laagste dosis worden overwogen, met een zorgvuldige controle.

Bij de patiënten bij wie de dosering werd verhoogd tot 80 mg, werd een hogere frequentie van myopathie gezien (zie rubriek 5.1). Periodieke CK-meting wordt aanbevolen omdat dat nuttig kan zijn om subklinische gevallen van myopathie op te sporen. Het is evenwel niet zeker dat een dergelijke monitoring myopathie zal voorkomen.

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

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

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

De kans op myopathie en rabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, fluconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, HIV -proteaseremmers, (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), alsook gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). 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, posaconazole, voriconazole, HIV-proteaseremmers (zoals 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 (middelen 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 alternatief statine moet worden overwogen). Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazole, verapamil en 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 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 is geboden bij het voorschrijven van fenofibraat met simvastatine, omdat beide middelen in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Simvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische toedieningsvormen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na de stopzetting van de fusidinezuurbehandeling. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met statinen te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënten moet worden aangeraden om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien zij enige symptomen van spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid gewaar worden.

De statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langduriger gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van simvastatine en fusidinezuur uitsluitend worden overwogen per individueel geval en onder strikt medisch toezicht.

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

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

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). Gelijktijdige toediening van middelen die BCRP-remmers zijn (bijvoorbeeld elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie; daarom moet, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, een dosisaanpassing van simvastatine worden overwogen. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine is niet onderzocht; echter, **de dosis simvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten** (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  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 follow-up 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 ( $\geq 1$  g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die combinatietherapie met simvastatine en

lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  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/laropirant 2000 mg/40 mg gebruikten.

Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses ( $\geq 1$  g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

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

#### Daptomycine

Gevallen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rhabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met simvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de productinformatie van daptomycine om verdere informatie te verkrijgen over deze mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot controle. (Zie rubriek 4.5.)

#### Invloed op de lever

In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot  $> 3x$  ULN) van de serumtransaminasen opgetreden bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen. Als de toediening van simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de serumtransaminasen 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 van 80 mg, en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste jaar van de behandeling een aanvullende controle worden verricht. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten wiens serumtransaminasen stijgen en bij deze patiënten dienen de bepalingen direct te worden herhaald en daarna vaker te worden uitgevoerd. Als de serumtransaminasewaarden progressie blijken te vertonen, vooral als ze tot 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.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van simvastatine bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren.

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

#### Diabetes Mellitus

Sommige gegevens suggereren dat statines als klasse de glycemie verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op de latere ontwikkeling van diabetes een niveau van hyperglycemie kunnen induceren waarvoor een formele diabetesbehandeling aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de reductie van het vasculair risico met statines en mag bijgevolg geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glycemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch opgevolgd worden in overeenstemming met de nationale 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 veiligheid en de werkzaamheid van simvastatine bij patiënten van 10-17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie werden geëvalueerd in een gecontroleerde klinische studie bij adolescente jongens met Tanner Stadium II of hoger en bij meisjes die sinds minstens één jaar postmenarchaal waren. De patiënten behandeld met simvastatine hadden een bijwerkingenprofiel dat over het algemeen vergelijkbaar was met dat van de patiënten die behandeld werden met placebo.

**Dosissen hoger dan 40 mg werden niet bestudeerd in deze populatie.** In deze beperkte gecontroleerde studie was er geen waarneembaar effect op de groei of de seksuele rijping bij de adolescente jongens of meisjes, of geen effect op de duur van de menstratiecyclus bij meisjes (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Adolescente meisjes moeten geadviseerd worden over geschikte contraceptiemethoden tijdens de behandeling met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij patiënten < 18 jaar werden de werkzaamheid en de veiligheid niet bestudeerd gedurende behandelingsperioden > 48 weken en de langetermijneffecten op de fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend. Simvastatine werd niet bestudeerd bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij prepuberale kinderen en premenarchale meisjes.

#### Hulpstof(fen)

##### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of

glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Meerdere mechanismen kunnen bijdragen aan potentiële interacties met HMG-CoA reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenmiddelen die bepaalde enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en/of transportroutes (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 dosis en doseerschema.**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### Farmacodynamische interactie

*Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken*  
De kans op myopathie, waaronder rabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening met fibraten verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder Farmacokinetische interacties en de rubrieken 4.3 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. Er zijn zeldzame gevallen beschreven van myopathie/rabdomyolyse bij gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidenmodificerende doseringen ( $\geq 1$  g/dag) van niacine (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
Krachtige CYP3A4-remmers, bv.: Itraconazol Ketoconazol Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Telithromycine	Gecontra-indiceerd met simvastatine.

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
Amiodarone Amlodopine Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 20 mg simvastatine per dag
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 40 mg simvastatine per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met simvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Ticagrelor	Doseringen hoger dan 40 mg simvastatine per dag worden niet aanbevolen
Pompelmoessap	Vermijd pompelmoessap tijdens een behandeling met simvastatine

### Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

#### *Interacties in samenhang met inhibitoren van CYP3A4*

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450-3A4. Krachtige remmers van cytochroom-P450-3A4 verhogen de kans op myopathie en rbdomyolyse door de HMG-CoA reductase inhiberende activiteit in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn ondermeer itraconazol, ketoconazol, posaconazole, voriconazole, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, 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. Telithromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, posaconazole, voriconazole, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten, is gecontra-indiceerd, net als gebruik met gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (middelen 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 is geboden bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazole, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### *Fluconazole*

Er zijn zeldzame gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij concomitante toediening van simvastatine en fluconazole (zie rubriek 4.4).

### *Ciclosporine*

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met simvastatine is de kans op myopathie/rhabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik van ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, verhoogt ciclosporine de AUC van simvastatinezuur, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

### *Danazol*

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

### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie -pathway en/of OATP1B (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

### *Fusidinezuur*

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

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

### *Amiodaron*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt bij concomitante toediening van amiodaron met simvastatine (zie rubriek 4.4). In een klinische studie is myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg in combinatie met amiodaron kregen. Daarom mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen.

### *Calciumantagonisten:*

- *Verapamil*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt bij concomitante toediening van verapamil met simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetische studie resulteerde gelijktijdige toediening met verapamil in een stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met verapamil krijgen.

- *Diltiazem*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt bij concomitante toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetische studie veroorzaakte gelijktijdige toediening van diltiazem een stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn

dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met diltiazem krijgen.

- *Amlodipine*

Patiënten die een concomitante behandeling krijgen met amlodipine en simvastatine, lopen een hoger risico op myopathie. In een farmacokinetische studie veroorzaakte concomitante toediening van amlodipine een stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur met factor 1,6. Daarom mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen.

*Lomitapide*

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

*Matige remmers van CYP3A4*

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

*Remmers van het transporteiwit OATP1B1*

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

*Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)*

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

*Niacine (nicotinezuur)*

Er zijn zeldzame gevallen van myopathie/rhabdomyolyse beschreven bij gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidenmodificerende doseringen ( $\geq 1$  g/dag) van niacine (nicotinezuur). In een farmacokinetische studie resulteerde gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 2 g nicotinezuur met verlengde afgifte samen met simvastatine 20 mg in een lichte stijging van de AUC van simvastatine en simvastatinezuur en van de  $C_{max}$  van de plasmaconcentratie van simvastatinezuur.

*Ticagrelor*

Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en simvastatine werd een verhoging van 81% en 56% waargenomen, voor respectievelijk de  $C_{max}$  en AUC van simvastatine. Met betrekking tot simvastatinezuur werden verhogingen van 64% ( $C_{max}$ ) en 52% (AUC) waargenomen, met enkele individuele gevallen waar twee- tot drievoudige toenames werden waargenomen. Gebruik van ticagrelor in combinatie met simvastatine doseringen hoger dan 40 mg per dag, kunnen bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en dit risico moet worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Er is geen effect waargenomen van simvastatine op de ticagrelor plasmaspiegels. Ticagrelor heeft mogelijk een vergelijkbaar effect op lovastatine. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doseringen groter dan 40 mg simvastatine wordt afgeraden.

### *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 gevallen gemeld van myopathie en rhabdomyolyse bij concomitante toediening van colchicine en simvastatine bij patiënten met nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten die die combinatie innemen, is een nauwgezette klinische monitoring raadzaam.

### *Daptomycine*

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

### *Rifampicin*

Omdat rifampicin een krachtige CYP3A4-inductor is, kunnen patiënten die samen met simvastatine een lange termijn rifampicintherapie ondergaan (zoals voor de behandeling van tuberculose) een verminderde doeltreffendheid van simvastatine vertonen. In farmacokinetische studies bij normale vrijwilligers, was de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatine zuur verminderd met 93% bij gelijktijdig gebruik met rifampicin.

### *Effect van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen*

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

### *Orale anticoagulantia*

In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20 - 40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalized Ratio (INR), nam vanaf een baseline van 1,7 toe naar 1,8, en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat simvastatine wordt ingesteld; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om vast te kunnen stellen dat de protrombinetijd niet in belangrijke mate veranderd is. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarineanticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis simvastatine wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald.

Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Simvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine verricht. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uterine blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Maar bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een 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 langetermijn risico geassocieerd met 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 rubrieken 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Het is onbekend of simvastatine of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die simvastatine gebruiken hun kinderen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van simvastatine op de vruchtbaarheid bij de mens. Simvastatine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Simvastatine heeft niet of nauwelijks invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men moet er bij het autorijden of bedienen van machines toch 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.





Zelden: myopathie\* (met inbegrip van myositis), rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), spierpijn, spierkrampen.

\* In een klinische studie is vaak myopathie opgetreden bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag, in vergelijking met patiënten die werden behandeld met 20 mg/dag (respectievelijk 1,0% vs. 0,02%) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zeer zelden: spierruptuur

Niet bekend: tendinopathie, soms gecompliceerd door peesrupturen, immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie

Niet bekend: erectiestoornissen

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: asthenie

Een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom dat een of meer van de volgende aspecten 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 gezicht, dyspneu en malaise.

#### Onderzoeken

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

Met sommige statines zijn de volgende aanvullende bijwerkingen gemeld:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele dysfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glycemie  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

#### Pediatrische patiënten

In een studie gedurende 48 weken bij kinderen en adolescenten (jongens Tanner Stadium II en hoger en meisjes die sinds minstens één jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar met heterozygote

familiale hypercholesterolemie (n = 175), was het veiligheids- en tolerantieprofiel van de groep behandeld met simvastatine over het algemeen vergelijkbaar met dat van de groep behandeld met placebo.

De langetermijneffecten op de fysieke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar na één 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: HMG-CoA-reductaseremmer

ATC-code: C10A A01

#### Werkingsmechanisme

Na inname per os, wordt simvastatine, dat een inactief lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel normale als verhoogde concentraties van 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 was niet statistisch significant. Simvastatine verminderde ook het risico op belangrijke coronaire voorvallen (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 belangrijke coronaire voorvallen (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en symptoomloos niet-fataal MI) met 34%. Daarnaast gaf simvastatine een significante vermindering van het risico op fatale plus niet-fatale cerebrovasculaire events (beroerte en TIA's) van 28%. Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor wat betreft niet-cardiovasculaire mortaliteit.

In de SEARCH-studie (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol en Homocysteïne) werd het effect geëvalueerd van een behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (MVE's, gedefinieerd als fataal CHL, niet-fataal MI, coronaire revascularisatieprocedure, niet-fataal of fataal CVA of perifere revascularisatieprocedure) bij 12.064 patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct. Er was geen significant verschil in de incidentie van MVE's tussen de 2 groepen: simvastatine 20 mg ( $n = 1.553$ ; 25,7 %) vs. simvastatine 80 mg ( $n = 1.477$ ; 24,5 %); RR 0,94, 95 % BI: 0,88 tot 1,01. Het absolute

verschil in LDL-C tussen de twee groepen tijdens het verloop van de studie was  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% was bij de patiënten die simvastatine 80 mg kregen, en 0,02% bij de patiënten die 20 mg kregen. Ongeveer de helft van die gevallen van myopathie heeft zich voorgedaan tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend jaar behandeling 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 respectievelijk 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 respectievelijk 33% (placebo: 2%), en de gemiddelde HDL-C-verhogingen respectievelijk 13 en 16% (placebo: 3%).

#### *Pediatrische patiënten*

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 175 patiënten (99 jongens Tanner Stadium II en hoger en 76 meisjes die sinds minstens één jaar postmenarchaal waren) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) gerandomiseerd voor simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). De inclusie in de studie vereiste een baseline LDL-C-spiegel tussen 160 en 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 tijdens de eerste 8 weken, 20 mg tijdens de tweede 8 weken, en 40 mg daarna. In een extensiefase gedurende 24 weken besloten 144 patiënten om de behandeling voor te zetten; ze kregen simvastatine 40 mg of placebo.

Simvastatine verlaagde significant de plasmaspiegels van LDL-C, TG, en Apo B. De resultaten van de extensiefase na 48 weken waren vergelijkbaar met deze die waargenomen werden in de basisstudie. Na 24 weken behandeling was de gemiddelde bereikte LDL-C-waarde 124,9 mg/dl (bereik: 64,0-289,0 mg/dl) in de simvastatine 40 mg groep in vergelijking met 207,8 mg/dl (bereik: 128,0-334,0 mg/dl) in de placebogroep.

Na 24 weken behandeling met simvastatine (met doseringen die stegen van 10, 20 en tot 40 mg per dag om de 8 weken) verlaagde simvastatine de gemiddelde LDL-C met 36,8 % (placebo: 1,1 % verhoging vanaf de baseline), Apo B met 32,4 % (placebo: 0,5 %), en de mediane TG-spiegels met 7,9 % (placebo: 3,2 %) en het verhoogde de gemiddelde HDL-C spiegels met 8,3 % (placebo: 3,6 %). De lange-termijnvoordelen van simvastatine op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met heFH zijn onbekend.

De veiligheid en de werkzaamheid van dosissen hoger dan 40 mg per dag werden niet bestudeerd bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De lange-termijn werkzaamheid van de behandeling met simvastatine op kinderleeftijd om de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen, werd niet vastgesteld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Simvastatine is een inactief 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 geëvalueerd bij volwassenen. De farmacokinetische gegevens bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

#### Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide "first-pass extractie". De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is het belangrijkste aangrijpingspunt van de actieve vorm. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn.

De maximale plasmaconcentratie van actieve remmers wordt ongeveer 1 - 2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met 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 faeces uitgescheiden. De in de faeces 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 IV dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

Simvastatine wordt actief in de hepatocyten opgenomen door de OATP1B1-transporter.

Simvastatine is een substraat van de efflux-transporter BCRP.

#### *Speciale populaties*

##### *SLCO1B1 polymorfisme*

Dragers van het SLCO1B1 gen c.521T>C allel hebben een lagere OATP1B1 activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote carriers (CT) van het C allel en 221% bij homozygote carriers (CC) in vergelijking met deze bij patiënten die het meest courante genotype (TT) hebben. Het C allel heeft een frequentie van 18% in de Europese bevolking. Bij patiënten met SLCO1B1 polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit van meermalige doses, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologisch mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen

doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte 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:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel, gepregelatiniseerd.  
Butylhydroxyanisol (E320)  
Magnesiumstearaat  
Ascorbinezuur  
Citroenzuurmonohydraat

#### *Tabletomhulling:*

##### Alle sterktes:

Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydraat  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol  
Triacetine  
Rood ijzeroxide (E172)

##### 80 mg:

Geel ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

##### 20 mg:

Geel ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

20, 40 mg  
HDPE-tablettencontainers  
Houdbaarheid na eerste openen: 6 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

20 mg: 10, 20, 28, 30, 30 (kalenderverpakking), 50, 50 (unit dose hospitaalverpakking), 60, 84, 90, 98, 100, 105 of 120 tabletten in wit opake PVC/PE/PVDC/Al-blisterverpakkingen

40 mg: 10, 20, 28, 30, 30 (kalenderverpakking), 50, 50 (unit dose hospitaalverpakking), 60, 84, 90, 98, 100, 105 of 120 tabletten in wit opake PVC/PE/PVDC/Al-blisterverpakkingen

80 mg: 10, 20, 28, 30, 30 (kalenderverpakking), 50, 50 (unit dose hospitaalverpakking), 98, 100, 105 of 120 tabletten in wit opake PVC/PE/PVDC/Al-blisterverpakkingen

20, 40 mg

250 tabletten in HDPE-tablettencontainers (HDPE-tablettencontainer met kindveilige antifraude-schroefdop met geïntegreerd droogmiddel).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

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

20 mg (blisterverpakking): BE310861

20 mg (tablettencontainer): BE545466

40 mg (blisterverpakking): BE310877

40 mg (tablettencontainer): BE545475

80 mg (blisterverpakking): BE310886

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7/1/2008

Datum van laatste verlenging: 12/08/2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 03/2023.  
Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2023.