

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CHOLEMED 20 mg filmomhulde tabletten

CHOLEMED 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CHOLEMED 20 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 20 mg simvastatine.

CHOLEMED 40 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 40 mg simvastatine.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Elke tablet Cholemed 20 mg bevat 135,84 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Elke tablet Cholemed 40 mg bevat 271,68 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

CHOLEMED 20 mg zijn ovale, witte filmomhulde tabletten, met de inscriptie 20 aan één zijde en een breuklijn aan de andere zijde.

CHOLEMED 40 mg zijn ronde, witte filmomhulde tabletten, met één vlakke zijde en een breuklijn aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

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 als aanvulling op dieet en andere lipideverlagende behandelingen (b.v. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet passend zijn.

Cardiovasculaire preventie

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsbereik is 5 - 80 mg/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

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 Cholemed 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 Cholemed 40 mg/dag in de avond of 80 mg/dag in 3 gedeelde doses van 20 mg, 20 mg en een avonddosis van 40 mg. Bij deze patiënten moet Cholemed worden toegepast als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Cardiovasculaire preventie

De gebruikelijke dosering van Cholemed 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

Cholemed 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 cyclosporine, danazol, gemfibrozil, of andere fibraten (behalve fenofibraat) samen met Cholemed gebruiken, mag de dosis Cholemed niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron of verapamil gelijktijdig met Cholemed gebruiken, mag de dosis Cholemed niet hoger zijn 20 mg/dag. Bij patiënten die diltiazem of amlodipine samen met Cholemed gebruiken, mag de dosis Cholemed niet hoger zijn dan 40 mg/dag (Zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Dosering bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie 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.

Gebruik bij ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (10 – 17 jaar oud)

Voor kinderen en adolescenten (bij jongens: Tanner-stadium II en hoger en bij meisjes: minstens één jaar postmenarche, tussen 10 en 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosering 10 mg eenmaal daags 's avonds. Kinderen en adolescenten dienen een standaard cholesterolverlagend dieet te volgen voor zij de behandeling met simvastatine beginnen; dat dieet dient tijdens de behandeling met simvastatine te worden voortgezet.

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

De ervaring met Cholemed bij prepubertale kinderen is beperkt.

4.3 Contra-indicaties

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- 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 [zoals itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers (vb. nelfinavir), erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase, veroorzaakt simvastatine soms myopathie, hetgeen zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) van meer dan tienmaal de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms verschijnt de myopathie in de vorm van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is de kans op myopathie verhoogd.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse dosisafhankelijk. In een gegevensbank van klinisch onderzoek waarin 41050 patiënten met simvastatine werden behandeld waarvan er 24 747 (dat is ongeveer 60 %) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens 4 jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,02 %, 0,08 % en 0,53 % voor respectievelijk 20 mg, 40 mg 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 behandelingsjaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandeljaar was ongeveer 0,1 % (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Meting van het creatinekinase

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

Vóór behandeling

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

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

- ouderen (leeftijd \geq 65 jaar)
- vrouwelijk geslacht
- nierfunctiestoornis
- onbehandelde hypothyroïdie
- eigen of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- overmatig alcoholgebruik.

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 ($>5x$ ULN), moet de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens behandeling

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

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.

Er zijn zeer zeldzame meldingen geweest van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) tijdens of na behandeling met statines. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogde serum creatinekinase, die ondanks stopzetting van de behandeling, blijft aanhouden.

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

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

De kans op myopathie en rabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers, (vb. nelfinavir), nefazodon), en ook gemfibrozil, cyclosporine en danazol (zie rubriek 4.2).

De kans op myopathie en rabdomyolyse is ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere fibraten, of bij gelijktijdig gebruik van amiodaron of verapamil met hogere doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Bij gebruik van diltiazem in combinatie met simvastatine 80 mg is het risico verhoogd. Het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, kan ook toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5).

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers(vb. nelfinavir), erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Als behandeling met itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine of telitromycine niet te vermijden is, moet de therapie met simvastatine tijdens die behandeling worden opgeschort. Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: cyclosporine, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van pompelmoessap en simvastatine moet worden vermeden.

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De dosis simvastatine mag niet hoger dan 10 mg/dag zijn bij patiënten die daarnaast behandeld worden met cyclosporine, danazol of gemfibrozil. Gelijktijdig gebruik van simvastatine en gemfibrozil moet worden vermeden, tenzij de voordelen waarschijnlijk opwegen tegen het verhoogde risico van deze geneesmiddelcombinatie. De voordelen van gelijktijdig gebruik van simvastatine 10 mg/dag met andere fibraten (behalve fenofibraat), niacine, ciclosporine of danazol moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de potentiële risico's van deze combinaties. (Zie rubrieken 4.2 en 4.5.)

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van fenofibraat of niacine (≥ 1 g/dag) met simvastatine, omdat beide middelen in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van simvastatine in doses hoger dan 20 mg/dag met amiodaron of verapamil moet worden vermeden tenzij het klinisch voordeel waarschijnlijk tegen de verhoogde kans van myopathie opweegt (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van simvastatine in doses hoger dan 40 mg/dag met diltiazem of amlodipine moet worden vermeden tenzij het klinisch voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans van myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse; bij monotherapie kunnen beide middelen myopathie veroorzaken.

Artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, moeten 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.

Bij een interimanalyse van een lopend klinisch uitkomstenonderzoek stelde een onafhankelijke veiligheidscommissie een hoger dan verwachte incidentie van myopathie vast bij Chinese patiënten die simvastatine 40 mg en nicotinezuur/laropirant 2000 mg/40 mg gebruikten. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij behandeling van Chinese patiënten met simvastatine (met name doses van 40 mg of hoger) in combinatie met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine. Omdat de kans op myopathie met statines dosisafhankelijk is, wordt toepassing van simvastatine 80 mg met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine niet aanbevolen bij Chinese patiënten. Het is onbekend of er een verhoogde kans op myopathie is bij andere Aziatische patiënten die gelijktijdig met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine behandeld worden.

Cholemed mag niet worden toegediend samen met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten die een statine in combinatie met fusidinezuur kregen toegediend, zijn gevallen (soms met fatale afloop) van rhabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.5). Bij patiënten voor wie systemisch gebruik van fusidinezuur van essentieel belang wordt geacht, dient behandeling met statines gedurende de behandeling met fusidinezuur te worden gestaakt. De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer hij/zij symptomen van zwakte, pijn of gevoeligheid van spieren ervaart. Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van Cholemed en fusidinezuur alleen per patiënt en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

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 Cholemed moet worden stopgezet in geval van verergering van de

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Invloed op de lever

In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot > 3x ULN) van de serumtransaminasen opgetreden bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen. Als de toediening van simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de serumaminotransferasen meestal langzaam naar het niveau van voor de behandeling.

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

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

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

Interstitiële longziekte

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

Verminderde functie van transportproteïnen

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

Patiënten die drager zijn van het c.521T>C-allel van het SLCO1B1-gen, dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit, vertonen een hogere systemische blootstelling aan simvastatine en lopen een hoger risico op myopathie. Het risico op myopathie bij toediening van simvastatine in hoge dosering (80 mg) is over het algemeen ongeveer 1% (zonder genetisch onderzoek). Blijkens de resultaten van de SEARCH-studie lopen mensen die homozygoot zijn voor het C-allel (ook CC genoemd) en die worden behandeld met 80 mg, 15% risico op myopathie binnen één jaar; bij mensen die heterozygoot zijn voor het C-allel (CT), is dat risico 1,5%. Het risico bij patiënten met het frequentste genotype (TT) is 0,3% (zie rubriek 5.2).

Waar mogelijk, moet genotypering voor opsporing van het C-allel worden overwogen in het kader van een evaluatie van de risico-batenverhouding vooraleer simvastatine 80 mg wordt voorgeschreven, en moeten hoge doseringen worden vermeden bij patiënten die drager blijken te zijn van het CC-genotype. Maar ook als dat allel niet wordt teruggevonden bij genotypering, kan er nog myopathie optreden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar oud)

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De effectiviteit en veiligheid van simvastatine bij patiënten tussen 10 en 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens één jaar postmenarchaal waren. Patiënten behandeld met simvastatine hadden in het algemeen hetzelfde bijwerkingsprofiel als patiënten behandeld met een placebo. **Doseringen hoger dan 40 mg zijn niet onderzocht in deze bevolkingsgroep.**

In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er in het algemeen geen waarneembaar effect op de groei of seksuele ontwikkeling bij de adolescente jongens of meisjes, en geen effect op de duur van de menstruatiecycclus bij de meisjes. (Zie rubrieken 4.2, 4.8, en 5.1.) Adolescente meisjes dienen advies te krijgen over geschikte anticonceptie tijdens de therapie met simvastatine (cf. rubrieken 4.3 en 4.6). Bij patiënten < 18 jaar werden de efficiëntie en veiligheid niet onderzocht tijdens behandelingsperiodes > 48 weken. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fysieke, intellectuele en seksuele ontwikkeling bij een langdurige behandeling. Simvastatine werd niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij prepuberale kinderen en premenarchale meisjes.

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 krijgen, een niveau van hyperglykemie veroorzaken waarbij een formele behandeling met antidiabetica geïndiceerd is. Dat risico weegt echter niet op tegen de daling van het vasculaire risico met statines en mag dan ook geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glykemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd overeenkomstig de nationale richtlijnen.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 en niacine (nicotinezuur) (≥ 1 g/dag) verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder *Farmacokinetische interacties* en de rubrieken 4.2 en 4.4). Als simvastatine en fenofibraat gelijktijdig worden toegediend, zijn er geen aanwijzingen dat de kans op myopathie hoger is dan de som van de risico's van de middelen afzonderlijk. Voor andere fibraten zijn geen adequate farmacovigilantie- en farmacokinetische gegevens beschikbaar.

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/rhabdomyolyse

Interacties met	Voorschrijfadvisen
<i>Sterke CYP3A-remmers:</i> Itraconazol	

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Ketoconazol Posaconazol Fluconazol Erythromycine Clarithromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers Nefazodon	Gecontra-indiceerd met simvastatine
Gemfibrozil	Vermijden maar indien noodzakelijk niet meer dan 10 mg simvastatine per dag
Ciclosporine Danazol Gemfibrozil Andere fibraten (uitgezonderd fenofibraat)	niet meer dan 10 mg simvastatine per dag
Amiodaron Verapamil	niet meer dan 20 mg simvastatine per dag
Diltiazem Amlodipine	niet meer dan 40 mg simvastatine per dag
Fusdinezuur	Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Tijdelijke stopzetting van de behandeling met simvastatine moet worden overwogen.
Pompelmoessap	Vermijd het gebruik van pompelmoessap bij simvastatinegebruik

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties in samenhang met CYP3A4 inhibitoren

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 - 3A4. Krachtige remmers van cytochroom-P450 - 3A4 verhogen de kans op myopathie en rabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn ondermeer itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazole, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers (vb. nelfinavir) en nefazodon. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve bèta-hydroxyzuurmetaboliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Daarom is gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazole, HIV-proteaseremmers (vb. nelfinavir), erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon gecontra-indiceerd. Als behandeling met itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazole, erytromycine, claritromycine of telitromycine niet te vermijden is, moet therapie met simvastatine tijdens de behandeling worden opgeschort. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: ciclosporine, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine is de kans op myopathie/rabdomyolyse verhoogd, vooral bij hogere doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met ciclosporine worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Hoewel het mechanisme niet geheel opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4.

Danazol

Bij gelijktijdige toediening van danazol met hogere doses simvastatine is het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Gemfibrozil

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine

Patiënten op amlodipine die gelijktijdig met simvastatine 80 mg worden behandeld hebben een hoger risico op myopathie. Het risico van myopathie bij patiënten die 40 mg simvastatine gebruikten werd niet verhoogd door gelijktijdig amlodipine. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een verhoging van de piekconcentratie (C_{max}) met een factor 1,4 en een verhoging van de totale blootstelling (oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve-AUC) met een factor 1,3 van de actieve metabooliet van simvastatine zondere aantasting van de cholestrolverlagende werking. De klinische relevantie van deze interactie is onbekend.

Amiodaron en verapamil

Bij gelijktijdige toediening van amiodaron of verapamil met hogere doses 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. Bij analyse van de beschikbare klinische studies bleek de incidentie van myopathie bij patiënten die simvastatine 40 mg of 80 mg en verapamil kregen, ongeveer 1% te zijn. 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 amiodaron of verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans op myopathie en rhabdomyolyse.

Diltiazem

Bij analyse van de beschikbare klinische studies bleek de incidentie van myopathie bij patiënten die simvastatine 80 mg en diltiazem kregen 1% te zijn. Het risico op myopathie bij patiënten die simvastatine 40 mg gebruikten werd door gelijktijdige toediening van diltiazem niet verhoogd (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 40 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans op myopathie en rhabdomyolyse.

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.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (hetzij farmacodynamisch, hetzij farmacokinetisch, of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

kregen. Indien systemische behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met Cholemed te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. (zie rubriek 4.4.).

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 ochtend 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 bij gelijktijdig gebruik van colchicine en simvastatine, maar de gegevens zijn beperkt.

Rifampicine

Omdat rifampicine een P4503A4-inductor is, dient bij patiënten die een langdurige therapie met rifampicine ondergaan (vb. behandeling van tuberculose), in geval van gelijktijdige toediening van simvastatine hun cholesterolwaarden te worden gecontroleerd. Een adequate aanpassing van de simvastatinedosering kan een voldoende daling in het lipidenniveau garanderen. In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers, was de oppervlakte onder de plasma concentratie curve (AUC) voor simvastatinezuur gedaald met 93% bij gelijktijdige toediening van rifampicine.

Effect van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

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

Orale anticoagulantia

In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalized Ratio (INR), nam vanaf een baseline van 1,7 toe naar 1,8, en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruikten 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

Cholemed 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 Cholemed 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

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 Cholemed niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met Cholemed 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 metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, moeten vrouwen die Cholemed gebruiken hun kinderen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

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

Cholemed heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men moet er bij het autorijden of bedienen van machines rekening mee houden dat in post-marketingonderzoek duizeligheid zelden gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

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

In HPS (zie rubriek 5.1) bij 20.536 patiënten, behandeld met 40 mg/dag simvastatine (n = 10.269) of placebo (n = 10.267) kwam het veiligheidsprofiel van patiënten die met simvastatine 40 mg werden behandeld overeen met dat van patiënten die gedurende de gemiddeld 5 jaar van het onderzoek met placebo werden behandeld. Het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (4,8 % bij met simvastatine 40 mg behandelde patiënten versus 5,1% bij patiënten die met placebo werden behandeld). De incidentie van myopathie was bij met 40 mg simvastatine behandelde patiënten < 0,1 %.

Verhoging van de transaminasen (> 3 x ULN bevestigd met een tweede bepaling) trad op bij 0,21 % (n = 21) van de met simvastatine 40 mg behandelde patiënten tegen 0,09 % (n = 9) van de met placebo behandelde patiënten.

Kinderen en adolescenten (10-17 jaar oud)

In een 48 wekend durend onderzoek met kinderen en adolescenten (bij jongens: Tanner-stadium II en hoger en bij meisjes: minstens één jaar postmenarche) tussen 10 en 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 175), was het veiligheids- en tolerantieprofiel van de groep behandeld met Cholemed in het algemeen vergelijkbaar met dat van de groep behandeld met de placebo. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de fysieke, intellectuele en seksuele ontwikkeling bij een langdurige behandeling. Na een jaar behandeling zijn er momenteel onvoldoende gegevens. (zie. rubrieken 4.2, 4.4, en 5.1.)

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie, perifere polyneuropathie

Soms: slaapstoornissen waaronder slapeloosheid en nachtmerries, depressie, geheugenverlies.

Frequentie niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Oculaire myasthenie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële longziekte, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Zeer zelden: leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: uitslag, pruritus, alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: myopathie (inbegrepen myositis), rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkramp, myositis, polymyositis.

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele 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, aspartaataminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase (zie rubriek 4.4 Invloed op de lever), verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd serum-CK (zie rubriek 4.4).

Klasse-effecten

- slaapstoornissen waaronder nachtmerries
- geheugenverlies

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- seksuele disfunctie
- diabetes mellitus: de frequentie zal afhangen van het al dan niet bestaan van risicofactoren (nuchtere glykemie $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

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 nationale meldsysteem:

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 groep: HMG-CoA-reductaseremmer
ATC-code: C10A A01

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

Hoog risico op coronaire hartziekte (CHZ) of bestaande coronaire hartziekte

In de Heart Protection Study (HPS) werden de effecten van therapie met simvastatine beoordeeld bij 20.536 patiënten (leeftijd 40 - 80 jaar), met of zonder hyperlipidemie, en met coronaire hartziekte, ander occlusief arterieel lijden of diabetes mellitus. In dit onderzoek werden gedurende gemiddeld 5 jaar 10.269 patiënten met simvastatine 40 mg/dag en 10.267 patiënten met placebo behandeld. Als uitgangswaarde hadden 6.793 patiënten (33 %) een LDL-C-concentratie onder 3,0 mmol/l (116

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

mg/dL); 5.063 patiënten (25 %) hadden een concentratie tussen 3,0 mmol/l (116 mg/dL) en 3,5 mmol/l (135 mg/dL); 8.680 patiënten (42 %) hadden een concentratie boven 3,5 mmol/l (135 mg/dL).

Behandeling met simvastatine 40 mg/dag gaf in vergelijking met placebo een significante vermindering van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak (1328 [12,9 %] voor met simvastatine behandelde patiënten versus 1507 [14,7 %] voor patiënten die placebo kregen; $p = 0,0003$), dankzij een vermindering van de coronaire sterfte van 18 % (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; reductie absoluut risico 1,2 %). De vermindering van niet-vasculaire sterfgevallen werd niet statistisch significant. Simvastatine verminderde ook het risico op belangrijke coronaire events (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI of overlijden door CHZ) met 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatine verminderde de noodzaak van coronaire revascularisatie-ingrepen (waaronder coronary artery bypass grafting of percutane transluminale angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatie-ingrepen met 30 % ($p < 0,0001$) respectievelijk 16 % ($p = 0,006$). Simvastatine verminderde het risico op beroerte met 25 % ($p < 0,0001$), toe te schrijven aan een vermindering van 30 % van ischemische beroerte ($p < 0,0001$). Daarnaast verminderde simvastatine in de subgroep patiënten met diabetes het risico op het optreden van macrovasculaire complicaties, waaronder perifere revascularisatie-ingrepen (chirurgie of angioplastiek), amputatie van onderste ledematen, of zweren aan de benen met 21 % ($p = 0,0293$). De proportionele vermindering van de event rate was bij elke onderzochte subgroep patiënten ongeveer gelijk, ook bij die zonder coronariairlijden maar die cerebrovasculair of perifere 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 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 Cholemed 20 - 40 mg/dag ($n = 2,221$) of placebo ($n = 2,223$) gedurende een mediane periode van 5,4 jaar. Cholemed 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. Cholemed verminderde ook het risico op een belangrijke coronaire event (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en symptoomloos niet-fataal MI) met 34 %. Daarnaast gaf Cholemed 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, nietfataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12.064 patiënten met een voorschiedenis van myocardinfarct. Er was tussen de 2 groepen geen significant verschil in de incidentie van MVEs: simvastatine 20 mg ($n = 1553$; 25,7 %) versus ZOCOR 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 %).

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Klinische studies bij kinderen en adolescenten (10-17 jaar oud)

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek kregen 175 patiënten (99 jongens met Tannerstadium II en hoger en 76 meisjes die minstens één jaar postmenarche waren) tussen 10 en 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) gedurende 24 weken willekeurig simvastatine of een placebo toegediend (basisonderzoek). Om aan het onderzoek te mogen deelnemen was een baseline LDL-C-spiegel tussen 4,1 en 10 mmol/l (160 en 400 mg/dl) vereist en minstens één ouder met een LDL-C-spiegel > 4,9 mmol/l (189 mg/dl). De dosering simvastatine (eenmaal daags 's avonds) bedroeg 10 mg gedurende de eerste 8 weken, 20 mg tijdens de volgende 8 weken, en 40 mg daarna. In een 24 weken verlenging kregen de 144 patiënten die geselecteerd werden om de therapie voort te zetten, 40 mg simvastatine of een placebo.

Simvastatine gaf een significante verlaging van de plasmaconcentraties LDL-C, TG, en Apo B. De resultaten van de verlenging na 48 weken waren vergelijkbaar met die in de basisstudie. Na 24 weken behandeling was de gemiddelde bereikte LDL-C-waarde 3,2 mmol/l [124,9 mg/dl] (bereik: 1,7-7,5 mmol/l [64,0- 289,0 mg/dl]) in de groep met simvastatine 40 mg vs. 5,4 mmol/l [207,8 mg/dl] (bereik: 3,3-8,7 mmol/l [128,0-334,0 mg/dl]) in de placebogroep. Na 24 weken behandeling met simvastatine (met doseringen van 10, 20 en tot 40 mg per dag, toenemend in intervallen van 8 weken) verlaagde simvastatine het gemiddelde LDL-C met 36,8 % (placebo: 1,1 % afname t.o.v. de uitgangswaarde), Apo B met 32,4 % (placebo: 0,5 %), en mediane TG met 7,9 % (placebo: 3,2 %) en verhoogde het gemiddelde HDL-C met 8,3 % (placebo: 3,6 %). De gunstige langetermijneffecten van simvastatine op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met HeFH zijn onbekend.

De veiligheid en effectiviteit van doses boven de 40 mg/dag zijn bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie niet onderzocht. De langetermijneffectiviteit van behandeling met simvastatine in de jeugd om morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat *in vivo* gemakkelijk gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

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

Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide first-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.

Verdeling

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

Eliminatie

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De belangrijkste metaboolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metaboolieten. 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-

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

hydroxyzuurmetabooliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3 % van de intraveneuze dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

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

Speciale populaties

Dragers van het c.521T>C-allel van het SLCO1B1-gen vertonen een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) van de belangrijkste actieve metabooliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote (CC) dragers in vergelijking met patiënten met het frequentste genotype (TT). 18% van de Europeanen is drager van het C-allel. Patiënten met een SLCO1B1-polymorfisme lopen een risico op hogere blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een hoger 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 met hulpstoffen

Kern van de tablet: Lactose monohydraat - Gepregelatineerd zetmeel - Butyl hydroxyanisool (E320) - Citroenzuur - Ascorbinezuur (E300) – Maïszetmeel - Microkristallijn cellulose (E460 (i)) - Magnesiumstearaat (E572)
Omhulsel: Methylhydroxypropylcellulose (E464) - Talk (E553b) - Propyleen glycol - Titanium dioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cholemed 20 mg: 28, 84 en 98 filmomhulde tabletten

Cholemed 40 mg: 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

CHOLEMED - SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

Amophar
Molenberglei 36
B-2627 Schelle

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHOLEMED 20 mg filmomhulde tabletten: BE258237
CHOLEMED 40 mg filmomhulde tabletten: BE258246

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGSVERLENING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023