

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten

Simvastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 filmomhulde tablet bevat respectievelijk 20 mg en 40 mg simvastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Simvastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 149,0 mg lactose.

Simvastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 298,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De filmomhulde tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

Simvastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten: Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met aan één kant een breukstreep en bedrukt met “SVT” en “20”.

Simvastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten: Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met aan één kant een breukstreep en bedrukt met “SVT” en “40”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende zijn.

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) als aanvulling op dieet en andere lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet geschikt 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 cholesterolgehalte, 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 van simvastatine is 5-80 mg/dag, oraal als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis worden aangepast met intervallen van minstens 4 weken, tot maximaal 80 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. De dosis van 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun streefwaarden niet hebben gehaald met lagere doses, en wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden geplaatst en moet tijdens behandeling met simvastatine met dit dieet doorgaan. De gebruikelijke aanvangsdosering is 10-20 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. Patiënten bij wie het LDL-C sterk moet worden verlaagd (meer dan 45%) kunnen als aanvangsdosering 20-40 mg/dag krijgen, als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis volgens de bovenbeschreven richtlijn worden aangepast.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Op grond van de resultaten van een gecontroleerd klinisch onderzoek is de aanbevolen aanvangsdosering simvastatine 40 mg/dag 's avonds. Bij deze patiënten moet simvastatine worden toegediend 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). Medicamenteuze therapie kan gelijktijdig met dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Waar nodig moet de dosering volgens bovenbeschreven richtlijnen worden aangepast.

Gelijktijdige therapie

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

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis is het niet nodig de dosering aan te passen.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) moeten doseringen boven 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen en, waar dat nodig wordt geacht, met voorzichtigheid worden toegediend.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen en adolescenten (jongens in Tannerstadium II of hoger en meisjes die minstens één jaar menstrueren, 10-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg eenmaal daags, 's avond in te nemen. Kinderen en adolescenten moeten op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet voordat de behandeling met simvastatine wordt gestart; dit dieet moet tijdens de behandeling met simvastatine worden voortgezet.

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

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening

Simvastatine wordt oraal toegediend. Simvastatine kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor 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 ongeveer 5 maal of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4. en 4.5)
- Bij patiënten met HoFH, 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 een creatinekinase (CK) van meer dan tienmaal de bovenste waarde van het normale bereik (ULN, upper limit of normal). Soms verschijnt de myopathie in de vorm van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobininurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is het risico 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 transportroutes (zie rubriek 4.5).

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse dosisafhankelijk. In een database van klinisch onderzoek waarin 41.413 patiënten met simvastatine werden behandeld, waarvan 24.747 (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 opgevolgd 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 behandelingsjaar was ongeveer 0,1% (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het risico op myopathie is groter bij patiënten behandeld met simvastatine 80 mg in vergelijking met andere therapieën op basis van statines die dezelfde LDL-C-verlagende doeltreffendheid hebben. Daarom mag de 80mg-dosis van simvastatine enkel gebruikt worden bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en die een hoog risico hebben op cardiovasculaire complicaties, die het beoogde doel van de behandeling niet met lagere doses bereikt hebben, en wanneer verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de potentiële risico's. Bij patiënten die simvastatine 80 mg innemen

en die een interagerend middel nodig hebben, dient een lagere dosis simvastatine of een alternatief behandelingsschema op basis van statines met minder kans op geneesmiddeleninteracties gebruikt te worden (zie verder *Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddeleninteracties 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 werking van transporteiwitten

Een verminderde werking van hepatische OATP-transporteiwitten kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur verhogen en het risico op myopathie en rabdomyolyse doen toenemen. Een verminderde werking kan optreden als gevolg van remming door interagerende geneesmiddelen (bijv. ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 T521C-genotype.

Patiënten die drager zijn van de allelvariant SLCO1B1 T521C dat de genetische code bepaalt van een minder actief QATP1B1-eiwit, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een toegenomen risico op myopathie. Het risico op myopathie gerelateerd aan hoge doses (80 mg) simvastatine bedraagt over het algemeen ongeveer 1% zonder genetisch onderzoek. Op basis van de resultaten van het SEARCH-onderzoek, hebben homozygote C-alleldragers (ook CC genaamd) behandeld met 80 mg 15% risico op myopathie binnen één jaar, terwijl het risico bij heterozygote C-alleldragers (CT) 1,5% bedraagt. Het overeenkomende risico bedraagt 0,3% bij patiënten die het meest voorkomende genotype (TT) hebben (zie rubriek 5.2). Waar beschikbaar dient, vooraleer 80 mg simvastatine voor te schrijven aan individuele patiënten, genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel overwogen te worden als deel uitmakend van de beoordeling van de voordelen en risico's, en dienen hoge doses vermeden te worden bij die patiënten die het CC-genotype dragen. Doch, afwezigheid van dit gen bij genotypering sluit niet uit dat myopathie 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Voor de behandeling

Alle patiënten die met simvastatine starten 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 ≥ 65 jaar)
- Vrouwelijk geslacht
- Nierfunctiestoornis
- Onbehandelde hypothyreoïdie
- 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 met 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 is verhoogd ten opzichte van de baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), mag 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 lichamelijke inspanning significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK $< 5 \times \text{ULN}$ is, kan stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als myopathie om een andere reden wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling (zie rubriek 4.8).

Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van een 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, werd een hogere frequentie van myopathie waargenomen (zie rubriek 5.1). Periodieke CK-metingen worden aanbevolen omdat ze nuttig kunnen zijn voor het identificeren van subklinische gevallen van myopathie. Er bestaat echter geen zekerheid dat dergelijke controles myopathie voorkomen.

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

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

Het risico op myopathie en rabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten) alsook gemfibrozil, ciclosporine en danazol. Het gebruik van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Bijgevolg is, wat CYP3A4-remmers betreft, het gelijktijdige gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. 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 ongeveer 5 maal of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de therapie met simvastatine in de loop van de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine in overweging worden genomen). Daarnaast moet men voorzichtig zijn bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil, diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van pompelmoessap en simvastatine moet worden vermeden.

Het gebruik van simvastatine met gemfibrozil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Als gevolg van het verhoogde risico op myopathie en rabdomyolyse mag de dosis simvastatine niet meer dan 10 mg per dag bedragen bij patiënten die simvastatine innemen met andere fibraten, behalve fenofibraat (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Men moet voorzichtig zijn bij het voorschrijven van fenofibraat met simvastatine, omdat beide middelen in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Simvastatine EG 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 patient 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 Simvastatin EG en fusidinezuur alleen per patient en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

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

Patiënten die andere geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze samen met simvastatine, vooral 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 ongeveer 2-5 maal verhogen) wordt toegediend, kan een dosisaanpassing van simvastatine noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 20 mg simvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse; 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 (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, vooral tijdens de eerste therapiemaanden en wanneer 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 (≥ 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.

Myasthenia gravis/ Oculaire myasthenie

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

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 > 3 x ULN) van de serumtransaminasen opgetreden bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen. Als de toediening van simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de serumtransaminasen meestal langzaam naar het niveau van voor de behandeling.

Het wordt aanbevolen vóór het opstarten van de behandeling leverfunctietesten uit te voeren, 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 die verhoogde serumtransaminasewaarden ontwikkelen, en bij deze patiënten dienen de bepalingen direct te worden herhaald en daarna vaker te worden uitgevoerd. Als de transaminasewaarden progressie blijken te vertonen, vooral als ze tot 3 x ULN overstijgen en aanhouden, moet de toediening van simvastatine worden gestaakt. Noteer dat het ALAT met spieren kan samenhangen; daarom kan de gelijktijdige stijging van ALAT en CK op myopathie wijzen (zie hierboven *Myopathie/rhabdomyolyse*).

Er werden zeldzame postmarketinggevallen gemeld van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines innamen, waaronder simvastatine. Als ernstige leverschade met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens behandeling met simvastatine, onderbreek dan onmiddellijk de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, begin dan niet opnieuw met simvastatine.

Het product dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren.

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

Diabetes mellitus

Enkele aanwijzingen suggereren dat statines als klasse het bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij formele diabeteszorg gepast is. Dit risico weegt echter minder zwaar op tegen de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om de behandeling

met een statine te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Interstitiële longaandoening

Gevalen van interstitiële longaandoening werden gemeld met sommige statines, waaronder simvastatine, vooral bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Symptomen die kunnen optreden zijn o.a. dyspnoe, een niet-productieve hoest en een verslechtering van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld moet de behandeling met statines worden gestaakt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van simvastatine zijn onderzocht bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij jongens in Tannerstadium II of hoger en meisjes die al minstens één jaar menstrueerden. Het bijwerkingenprofiel van patiënten die met simvastatine werden behandeld, was over het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten die placebo kregen. **Naar doses hoger dan 40 mg is geen onderzoek gedaan bij deze populatie.** Bij dit beperkt gecontroleerde onderzoek was er geen waarneembaar effect op de groei of seksuele rijping bij adolescente jongens en meisjes, noch enig effect op de duur van de menstruatiedicyclus bij meisjes (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1). Adolescente meisjes moeten advies krijgen over passende anticonceptiva wanneer ze behandeling met simvastatine ondergaan (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij patiënten jonger dan 18 jaar werden de werkzaamheid en veiligheid niet onderzocht voor behandelingsperiodes langer dan 48 weken en de langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele ontwikkeling zijn onbekend. Simvastatine werd niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar, noch bij prepuberale kinderen en meisjes die nog niet menstrueren.

Hulpstof

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 werd alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken
Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, is tijdens 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 rubrieken 4.3 en 4.4). Als simvastatine en fenofibraat gelijktijdig worden toegediend, zijn er geen aanwijzingen dat het risico op myopathie hoger is dan de som van de risico's van de middelen afzonderlijk. Voor andere fibraten zijn geen adequate farmacovigilantie en farmacokinetische gegevens beschikbaar. Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse werden geassocieerd met gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (\geq 1g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Voorschrijfadvies voor stoffen waarbij interacties optreden zijn samengevat in onderstaande tabel (verdere details staan in de tekst vermeld, zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Interacties met	Voorschrijfadvies
<i>Krachtige CYP3A4-remmers, bijv.:</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycine Clarithromycine Telithromycine HIV-proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd met simvastatine
Andere fibraten (uitgezonderd fenofibraat)	Niet meer dan 10 mg simvastatine per dag
Fusidinezuur	Wordt niet aanbevolen met simvastatine
Niacine (nicotinezuur) (≥ 1 g/dag)	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met simvastatine
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 20 mg simvastatine per dag
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 40 mg simvastatine per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met simvastatine moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Pompelmoessap	Vermijd pompelmoessap bij het gebruik van simvastatine

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties in samenhang met CYP3A4-remmers

Simvastatine is een substraat van cytochroom P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom P450 3A4 verhogen het risico op myopathie en rhabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma te verhogen tijdens de behandeling met simvastatine. Dergelijke remmers zijn onder andere itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdige toediening van 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.

De combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en

genesmiddelen die cobicistat bevatten is gecontra-indiceerd alsook de combinatie 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 de therapie met simvastatine in de loop van de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde andere minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Fluconazol

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

Ciclosporine

Het risico op myopathie/rhabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van ciclosporine met simvastatine; daarom is het gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, werd aangetoond dat ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers verhoogt. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt waarschijnlijk deels door remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol

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

Gemfibrozil

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway en/of OATP1B1 (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur

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

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet de behandeling met simvastatine worden gestaakt tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. **(Zie rubriek 4.4).**

Amiodaron

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van amiodaron en simvastatine (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek was myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met amiodaron worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

Calciumantagonisten

- *Verapamil*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil met simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening met verapamil tot een verhoging van de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk deels door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

- *Diltiazem*

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van diltiazem tot een verhoging van de blootstelling aan simvastatinezuur

met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

- *Amlodipine*

Patiënten onder amlodipine die gelijktijdig met simvastatine worden behandeld hebben een verhoogd risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van amlodipine tot een verhoging van de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,6. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amlodipine krijgen niet hoger zijn dan 20 mg/dag.

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 innemen waarvan bekend is dat ze samen met simvastatine, vooral hogere doses simvastatine, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie hebben (zie rubriek 4.4).

Ticagrelor

Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en simvastatine werd een verhoging waargenomen van simvastatine C_{max} van 81% en AUC van 56% en een verhoging van simvastatinezuur C_{max} van 64% en AUC van 52%, 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 werd geen effect waargenomen van simvastatine op de ticagrelor plasmaspiegels. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doseringen hoger dan 40 mg simvastatine wordt afgeraden.

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)

Zeldzame gevallen van myopathie/rhabdomyolyse werden geassocieerd met gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur). In een farmacokinetisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van één enkele dosis nicotinezuur met verlengde 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 van simvastatinezuur.

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 het gebruik van pompelmoessap tijdens de behandeling met simvastatine worden vermeden.

Colchicine

Bij patiënten met nierfunctiestoornis werden bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine myopathie en rhabdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische controle van patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

Daptomycine

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

Rifampicine

Aangezien rifampicine een krachtige inductor van CYP3A4 is, kan bij patiënten die langdurig met rifampicine (bijv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld, de werkzaamheid van simvastatine verminderd zijn. In een farmacokinetisch onderzoek bij normale vrijwilligers was de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatinezuur bij gelijktijdige toediening met rifampicine met 93% verminderd.

Effecten 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 een andere bij patiënten met hypercholesterolemie, bleek simvastatine 20-40 mg/dag het effect van cumarineanticoagulantia matig te versterken: de prothrombintijd, gerapporteerd als de International Normalised Ratio (INR), steeg vanaf een baseline van 1,7 tot 1,8 bij de proefpersonen en van 2,6 tot 3,4 bij de patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die cumarineanticoagulantia gebruiken, moet de prothrombintijd worden vastgesteld voor het begin van de behandeling met simvastatine en op regelmatige tijdstippen bij het begin van de behandeling om te verzekeren dat er geen significante wijziging van de prothrombintijd optreedt. Zodra men een stabiele prothrombintijd kan aantonen, kunnen de prothrombintijden gecontroleerd worden op tijdsintervallen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die cumarineanticoagulantia nemen. Als de dosis simvastatine wijzigt of wordt stopgezet, moet dezelfde procedure herhaald worden. Er traden geen bloedingen of wijzigingen in de prothrombintijd op die verband hielden met een behandeling met simvastatine bij patiënten die geen anticoagulantia namen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Simvastatine is gecontra-indiceerd gedurende 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-uteriene 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 van 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 gewoonlijk weinig invloed op het risico van

langdurige behandeling van een primaire hypercholesterolemie. Daarom mag simvastatine niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te geraken 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 innemen, hun kinderen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

Simvastatine heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men moet er echter bij het autorijden of bedienen van machines rekening mee houden dat in postmarketingonderzoek duizeligheid zelden gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de volgende bijwerkingen, die tijdens klinisch onderzoek en/of tijdens 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 simvastatine per dag (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 gemiddeld 5 jaar van het onderzoek met placebo werden behandeld. Het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (4,8% bij met simvastatine 40 mg behandelde patiënten versus 5,1% bij patiënten die met placebo werden behandeld). De incidentie van myopathie was bij met 40 mg simvastatine behandelde patiënten < 0,1%. Verhoging van de transaminasen (> 3 x ULN bevestigd met een tweede bepaling) trad op bij 0,21% (n = 21) van de met simvastatine 40 mg behandelde patiënten tegen 0,09% (n = 9) van de met placebo behandelde patiënten.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen:

Zeer zelden: slapeloosheid

Niet bekend: depressie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie

Zeer zelden: geheugenstoornis

Frequentie niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen:

Zelden: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen

Frequentie niet bekend: oculaire myasthenie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: uitslag, pruritus, alopecia

Zeer zelden: lichenoïde geneesmiddelenerupties

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden: myopathie* (inclusief myositis), rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkrampen

* In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (1,0% resp. 0,02%) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zeer zelden: spierruptuur

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

** Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, tijdens of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door: persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhoudt ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie

Niet bekend: erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: asthenie

Een duidelijk overgevoeligheidssyndroom dat enkele van de volgende kenmerken omvat, werd zelden gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde sedimentatiesnelheid van de erythrocyten (*ESR, erythrocyte sedimentation rate*), artritis en artralgie, urticaria, fotosensibiliteit, koorts, blozen, dyspneu en malaise.

Onderzoeken

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

Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, werden verhogingen van de HbA1c- en nuchtere serumglucosewaarden gemeld.

In samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, werden zeldzame postmarketinggevallen gemeld van cognitieve stoornis (bijv. 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 het begin van de symptomen (1 dag tot jaren) en het verdwijnen van de symptomen (mediaan 3 weken).

De volgende aanvullende bijwerkingen werden gemeld met sommige statines:

- Slaapstoornissen, waaronder nachtmerries
- Seksuele stoornissen
- Diabetes mellitus: Frequentie hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose \geq 5,6 mmol/L, BMI $>$ 30 kg/m², verhoogd aantal triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Pediatrische patiënten

In een 48 weken durende studie bij kinderen en adolescenten (jongens in Tannerstadium II en hoger en meisjes die sinds ten minste één jaar menstrueerden) van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 175), was het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel bij de groep die werd behandeld met simvastatine over het algemeen vergelijkbaar met dat van de groep die placebo kreeg. De langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele ontwikkeling 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmer, ATC-code: C10A A01

Werkingsmechanisme

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

Simvastatine blijkt zowel de normale als de verhoogde LDL-C-concentraties te verlagen. LDL wordt uit de very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. Het mechanisme achter 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 leidt simvastatine tot 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 de 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 met 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 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 coronaire 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 met 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 coronairlijden maar die cerebrovasculair of perifeer arterieel lijden hadden, mannen en vrouwen, zij die bij de inclusie in de studie jonger of ouder dan 70 jaar waren, aanwezigheid of afwezigheid van hypertensie, en met name ook hen die bij inclusie een lagere 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 totaal cholesterol 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 events (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en symptoomloos niet-fataal MI) met 34%. Daarnaast verminderde simvastatine significant het risico op fatale plus niet-fatale cerebrovasculaire events (beroerte en transitoire ischemische aanvallen) met 28%. Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen wat niet-cardiovasculaire mortaliteit betreft.

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 – MVE's: gedefinieerd als fataal CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale

beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was geen significant verschil in de incidentie van MVE's tussen de 2 groepen: simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7%) vs. simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, 95%-BI: 0,88 tot 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 vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0% bedroeg voor patiënten op simvastatine 80 mg versus 0,02% voor patiënten op 20 mg. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad tijdens het eerste behandelingsjaar op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend behandelingsjaar was ongeveer 0,1%.

Primaire Hypercholesterolemie en Gecombineerde Hyperlipidemie

In onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van simvastatine 10, 20, 40 en 80 mg/dag werden vergeleken bij patiënten met hypercholesterolemie waren de gemiddelde LDL-C-verlagingen resp. 30, 38, 41 en 47%. In onderzoeken bij patiënten met gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie op simvastatine 40 mg en 80 mg waren de mediane verlagingen van de triglyceriden 28 resp. 33% (placebo: 2%) en de gemiddelde HDL-C-verhogingen resp. 13 en 16% (placebo: 3%).

Pediatrische patiënten

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 175 patiënten (99 jongens in Tannerstadium II en hoger en 76 meisjes die al ten minste één jaar menstrueerden) tussen 10 en 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) gerandomiseerd voor simvastatine of placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Inclusie in het onderzoek vereiste een baseline LDL-C-waarde tussen 160 en 400 mg/dL en ten minste één ouder met een LDL-C-waarde > 189 mg/dL. De dosering van simvastatine (eenmaal daags 's avonds) bedroeg 10 mg gedurende de eerste 8 weken, 20 mg gedurende de tweede 8 weken en vervolgens 40 mg. Bij een verlenging met 24 weken besloten 144 patiënten de behandeling voort te zetten; zij kregen 40 mg simvastatine of placebo.

Simvastatine verminderde significant de plasmawaarden van LDL-C, TG en Apo B. De resultaten van de verlenging tot 48 weken waren vergelijkbaar met die waargenomen in de basisstudie. Na 24 weken behandeling was de gemiddelde LDL-C-waarde 124,9 mg/dL (bereik: 64,0-289,0 mg/dL) in de groep die 40 mg simvastatine kreeg, 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 met achtereenvolgende intervallen werden verhoogd van 10 naar 20 tot 40 mg per dag), verminderde simvastatine de gemiddelde LDL-cholesterol met 36,8% (placebo: toename van 1,1% t.o.v. baseline), de Apo B met 32,4% (placebo: 0,5%) en de gemiddelde TG-waarde met 7,9% (placebo: 3,2%). Simvastatine verhoogde de gemiddelde HDL-C-waarden met 8,3% (placebo: 3,6%). De gunstige langetermijneffecten van simvastatine op cardiovasculaire voorvallen bij kinderen met heFH zijn niet bekend.

De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 40 mg per dag werden niet onderzocht bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De langetermijnwerkzaamheid van simvastatinebehandeling tijdens de kinderjaren ter vermindering van de morbiditeit en de mortaliteit tijdens de volwassenheid werd niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een inactief lacton, dat *in vivo* vlot wordt gehydrolyseerd 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 bij volwassenen beoordeeld. Voor kinderen en adolescenten zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide hepatische “first-passeextractie”. De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is het belangrijkste aangrijpingspunt van de actieve vorm. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn. De maximale plasmaconcentratie van actieve remmers wordt ongeveer 1-2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meermalige doses simvastatine bleek dat er na meermalige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Distributie

De eiwitbinding van simvastatine en zijn 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 vier additionele actieve metabolieten. Na een orale toediening van radioactieve simvastatine aan de mens werd binnen 96 uur 13% van de radioactiviteit in de urine en 60% in de feces uitgescheiden. De in de feces uitgescheiden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden en niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuurmetaboliet was zijn halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3% van de IV-dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

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

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Bijzondere populaties

SLCO1B1 polymorfisme

Dragers van het variantallel SLCO1B1 c.521T>C hebben een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) van de voornaamste actieve metaboliet, simvastatinezuur, bedraagt 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote (CC) dragers in vergelijking met die van patiënten die het meest voorkomende genotype (TT) dragen. Het C-allel heeft een frequentie van 18% bij de Europese bevolking. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur, die 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 bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologische 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:

- Lactose
- Microkristallijne cellulose
- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Butylhydroxyanisol
- Magnesiumstearaat
- Talk

Filmomhulling:

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor 20 en 40 mg:

Blisterverpakking:	3 jaar.
Blisterverpakking in Al-zakje:	18 maanden.
HDPE-tablettencontainer:	3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

20 mg: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

40 mg: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg:

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 filmomhulde tabletten.

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking in Al-zakje:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 filmomhulde tabletten.

40 mg:

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 105, 110, 112, 120, 250 filmomhulde tabletten.

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking in Al-zakje:

10, 14, 20, 28, 30, 40, 48, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 110, 112, 120, 250 filmomhulde tabletten.

20, 40 mg:

HDPE-tablettencontainer met kindveilige PP-sluiting en een aluminium verzegeling: bevat 100 filmomhulde tabletten en 300, 500, 1000 filmomhulde tabletten, “enkel voor gebruik in ziekenhuizen”.

20 mg

HDPE-tablettencontainer (30 ml) met een verzegelde sluiting van polypropyleen met geïntegreerde silicagel: bevat 30 en 100 filmomhulde tabletten.

40 mg

HDPE-tablettencontainer (75 ml) met een verzegelde sluiting van polypropyleen met geïntegreerde silicagel: bevat 30 of 100 tabletten.

20 mg

HDPE-tablettencontainer (150 ml) met een verzegelde sluiting van polypropyleen met geïntegreerde silicagel met 500 filmomhulde tabletten, uitsluitend voor ziekenhuisgebruik en voor dosering in de apotheken.

40 mg

HDPE-tablettencontainer (250 ml) met een verzegelde sluiting van polypropyleen met geïntegreerde silicagel met 500 filmomhulde tabletten, uitsluitend voor ziekenhuisgebruik en voor dosering in de apotheken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Simvastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten:

PVC/PE/PVDC/Al- blisterverpakking in Al zakje: BE254003

PVC/PE/PVDC/Al- blisterverpakking: BE254012

HDPE-tablettencontainers met een kindveilige sluiting: BE254021

Simvastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten:

PVC/PE/PVDC/Al- blisterverpakking in Al zakje: BE254037

PVC/PE/PVDC/Al- blisterverpakking: BE254046

HDPE-tablettencontainers met een kindveilige sluiting: BE254055

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/07/2003

Datum van verlenging van de vergunning: 09/04/2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2024