1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simvastatin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten
Simvastatin Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten
Simvastatin Sandoz 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 58,2 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 116,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg simvastatine.
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 533,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

20 mg: oranje, filmomhulde, ovale, biconvexe tablet met een breukstreep op beide kanten en de code 20 aan één kant.

40 mg: roodbruine, filmomhulde, ovale, biconvexe tablet met een breukstreep op beide kanten en de code 40 aan één kant.

80 mg: lichtgroene, filmomhulde, ovale, convexe tablet met een breukstreep en de code SIM 80 aan één kant.

De tablet kan in twee gelijke helften worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie in aanvulling op een dieet, als de patiënt onvoldoende reageert op het dieet en op andere niet-farmacologische maatregelen (bv. lichaamsbeweging, vermagering).

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) in aanvulling op een dieet en andere vetverlagende behandelingen (bv. LDL-aferese) of als dergelijke behandelingen niet geschikt zijn.

Cardiovasculaire preventie

Verlaging van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een manifeste atherosclerotische cardiovasculaire aandoening of diabetes mellitus, met een normale of verhoogde cholesterolconcentratie in aanvulling op de correctie van andere risicofactoren en een andere cardioprotectieve behandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosis is 5-80 mg/dag simvastatine per os eenmaal per dag 's avonds. Indien nodig moet de dosis worden aangepast na een interval van minstens 4 weken tot een maximum van 80 mg/dag eenmaal per dag 's avonds. De dosering van 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met een ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die de therapeutische doelstellingen niet bereiken met lagere doseringen, en als de gunstige effecten naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypercholesterolemie

De patiënt moet een standaard cholesterolverlagend dieet krijgen en moet dat dieet voortzetten tijdens de behandeling met simvastatine. De gebruikelijke startdosering is 10-20 mg/dag eenmaal per dag 's avonds. Patiënten bij wie de LDL-C sterker moet worden verlaagd (meer dan 45%), kunnen starten met 20-40 mg/dag eenmaal per dag 's avonds. Indien nodig moet de dosis worden aangepast zoals hierboven beschreven.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Op grond van de resultaten van een gecontroleerde klinische studie is de aanbevolen startdosis van simvastatine 40 mg/dag 's avonds. Bij die patiënten moet simvastatine worden gebruikt in aanvulling op andere vetverlagende behandelingen (bv. LDL aferese) of als die behandelingen niet voorhanden zijn.

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

Cardiovasculaire bescherming

Bij patiënten met een hoog risico op coronair hartlijden met of zonder hyperlipidemie is de gebruikelijke dosering van simvastatine 20 tot 40 mg/dag eenmaal per dag 's avonds. De medicamenteuze behandeling kan tegelijk met het dieet en de lichaamsbeweging worden gestart. Indien nodig moet de dosis worden aangepast zoals hierboven beschreven.

Gelijktijdige behandeling

Simvastatine is doeltreffend alleen of in combinatie met galzuursequestrerende middelen. Simvastatine moet worden ingenomen > 2 uur voor of > 4 uur na toediening van een galzuursequestrerend middel.

Bij patiënten die simvastatine samen met andere fibraten dan gemfibrozil (zie rubriek 4.3) of fenofibraat innemen, mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil, diltiazem of producten die elbasvir of grazoprevir innemen samen met simvastatine, mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag. (Zie rubrieken 4.4 en 4.5.).

Verminderde nierfunctie

Een wijziging van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) moet zorgvuldig worden nagedacht voor een dosis hoger dan 10 mg/dag wordt overwogen, en zo nodig, moet die met de nodige voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Ouderen
De dosis hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten van 10-17 jaar (jongens tannerstadium II en hoger en meisjes die al minstens één jaar na de menarche zijn) met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen gebruikelijke startdosering 10 mg eenmaal per dag 's avonds. Kinderen en adolescenten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet krijgen voor het starten van een behandeling met simvastatine. Dat dieet moet worden voortgezet tijdens de behandeling met simvastatine.

De aanbevolen dosering is 10-40 mg/dag; de maximale aanbevolen dosering is 40 mg/dag. De dosering moet bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast volgens de therapeutische doelstelling, zoals aanbevolen door de pediatrische therapeutische richtlijnen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De aanpassingen moeten gebeuren met intervallen van 4 weken of langer.

De ervaring met simvastatine bij prepuberale kinderen is beperkt.

Wijze van toediening
Simvastatin Sandoz is bedoeld voor orale toediening. Simvastatin Sandoz kan worden toegediend als een enkelvoudige dosis in de avond.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Actieve leverziekte of onverklaarde persisterende stijging van de serumtransaminasen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, 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 doses >40 mg simvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

Net zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers veroorzaakt simvastatine in sommige gevallen myopathie, die zich uit in spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een stijging van het creatinekinase (CK) tot meer dan tienmaal de bovenste limiet van het normale (BLN). De myopathie neemt soms de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acute nierinsufficiëntie als gevolg van myoglobinurie en er hebben zich zeer zelden fatale gevallen voorgedaan. Het risico op myopathie stijgt bij hoge spiegels van

HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma (d.w.z. verhoogde plasmawaarden van simvastatine en simvastatinezuur), die gedeeltelijk het gevolg kunnen zijn van interagerende geneesmiddelen die interfereren met het metabolisme van simvastatine en/of transporterbanen (zie rubriek 4.5).

Zoals met andere HMG-coA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse dosisgebonden. In een gegevensbank van klinische studies waarin 41.413 patiënten werden behandeld met simvastatine, van wie er 24.747 (ongeveer 60%) waren opgenomen in studies met een mediane follow-up van minstens 4 jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03%, 0,08% en 0,61% met respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In die studies werden de patiënten zorgvuldig gevolgd en werden bepaalde geneesmiddelen die interacties veroorzaken, uitgesloten.

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

Het risico op myopathie is hoger bij patiënten die simvastatine 80 mg krijgen, dan bij behandeling met andere statines met een vergelijkbare LDL-C-verlagende werkzaamheid. Daarom mag de dosering van 80 mg simvastatine alleen worden gebruikt bij patiënten met een ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire accidenten bij wie de therapeutische doelstellingen niet worden bereikt met lagere doseringen en bij wie de voordelen allicht opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten die simvastatine 80 mg innemen en die een geneesmiddel nodig hebben dat interacties kan aangaan, moet een lagere dosering van simvastatine worden gebruikt of moet een ander statine worden voorgeschreven waarmee er minder kans is op geneesmiddeleninteracties (zie verder Maatregelen om het risico op myopathie veroorzaakt door medicamenteuze interacties te verlagen 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.

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

Verminderde functie van transportproteinen

Verminderde functie van hepatische OATP transportproteinen kan de systemische blootstelling van simvastatine verhogen en het risico op myopathie en rabdomyolyse verhogen. De verminderde functie kan optreden als gevolg van remming door interactie gevende geneesmiddelen (bijv. ciclosporine) of bij patienten die dragers zijn van het SLCO1B1 c.521T>C genotype.

Patienten die het SLCO1B1 genallel (c.521T>C), dat codeert voor een minder actieve OATP1B1 proteine, dragen, hebben een verhoogde systemische blootstelling van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico van aan simvastatine in hoge dosis (80 mg) gerelateerde myopathie is over het algemeen ongeveer 1%, zonder genetische tests. Op basis van de resultaten van de SEARCH-trial, hebben homozygote C alleldragers (ook CC genoemd) die werden behandeld met 80 mg een risico van 15% op myopathie binnen een jaar, terwijl het risico bij heterozygote C alleldragers (CT)

1,5% is. Het corresponderende risico is 0,3% bij patienten met het meest voorkomende genotype (TT) (Zie rubriek 5.2). Waar dit beschikbaar is dient genotypering voor de aanwezigheid van het C allel te worden overwogen als onderdeel van de voordeel-risico beoordeling alvorens 80 mg simvastatine voor te schrijven aan individuele patienten en hoge doses dienen te worden vermeden bij patienten die het CC genotype blijken te dragen. Het ontbreken van dit gen bij
genotypering sluit echter niet uit dat myopathie toch kan optreden.

Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na een zware inspanning of als er een andere plausibele oorzaak is van stijging van het CK, omdat dat de interpretatie van het resultaat bemoeilijkt. Als de CK-spiegel bij het begin al significant verhoogd is (> 5x BLN), moet de spiegel 5 tot 7 dagen later opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Voor de behandeling
Alle patiënten die een behandeling met simvastatine starten, of patiënten bij wie de dosering van simvastatine wordt verhoogd, moeten worden gewaarschuwd voor het risico op myopathie en moeten onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte meteen melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met factoren die predisponeren voor rabdomyolyse. Om een referentiebeginwaarde te hebben moet de CK-spiegel in de volgende situaties worden gemeten voor de start van de behandeling:

- ouderen (leeftijd > 65 jaar)
- vrouwelijk geslacht
- nierinsufficiëntie
- ongecontroleerde hypothyroïdie
- persoonlijke of familiale antecedenten van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- alcoholabusus.

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen en wordt klinisch toezicht aanbevolen. Als een patiënt vroeger een spieraandoening heeft vertoond op een fibraat of statine, mag een behandeling met een ander lid van de klasse alleen worden gestart met de nodige voorzichtigheid. Als de CK-spiegel bij het begin al significant verhoogd is (> 5x BLN), mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling
Als een patiënt die wordt behandeld met een statine spierpijn, -zwakte of -krampen krijgt, moet de CK-spiegel worden gemeten. Als de spiegel significant verhoogd blijkt te zijn (> 5x BLN) zonder zware inspanning, moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks last veroorzaken, kan stopzetting van de behandeling worden overwogen, ook als de CK-spiegel < 5x BLN is. Bij vermoeden van myopathie wegens een andere reden moet de behandeling worden stopgezet.

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

Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegel weer normaal wordt, kan een hervatting van het statine of toediening van een ander statine worden overwogen in de laagste dosering en onder nauw toezicht.

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

De behandeling met simvastatine moet tijdelijk worden onderbroken enkele dagen voor een geplande zware operatie en als er een belangrijke medische of chirurgische aandoening optreedt.

Maatregelen om het risico te verlagen op myopathie als gevolg van medicamenteuze interacties (zie ook rubriek 4.5)

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt significant bij gelijktijdig gebruik van simvastatine met krachtige CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir, boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten) en met gemfibrozil, ciclosporine en danazol. Gebruik van die geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt ook bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doseringen van simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Het risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). Voor patiënten met HoFH kan dit risico verhoogd zijn vanwege het gelijktijdige gebruik van lomitapide en simvastatine.

Wat CYP3A4-remmers betreft, is het gebruik van simvastatine samen met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Als een behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet kan worden vermeden, moet de behandeling met simvastatine worden opgeschort (en moet het gebruik van een andere statine overwogen worden)voor de duur van de behandeling. Bovendien is voorzichtigheid geboden bij het combineren van simvastatine met sommige andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil, diltiazem (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Gelijktijdige inname van grapefruitsap en simvastatine moet worden vermeden.

Het gebruik van simvastatine met gemfibrozil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gezien het hogere risico op myopathie en rhabdomyolyse mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 10 mg per dag bij patiënten die simvastatine innemen samen met andere fibraten behalve fenofibraat (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van fenofibraat met simvastatine omdat beide in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Simvastatin Sandoz mag niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het staken van een behandeling met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines gedurende de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest van rabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt dient het advies te krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hij/zij symptomen van zwakte, pijn of gevoeligheid van spieren krijgt.

De behandeling met statines kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur weer worden gestart.

In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van

Simvastatin Sandoz en fusidinezuur alleen per patiënt en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

Gecombineerd gebruik van simvastatine in een dosering van meer dan 20 mg per dag en amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoFH moet het gecombineerde gebruik van simvastatine in doses van meer dan 40 mg per dag met lomitapide vermeden worden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Patiënten die geneesmiddelen innemen die een matig remmend effect op CYP3A4 uitoefenen, samen met simvastatine, vooral simvastatine in hogere dosering, kunnen een hoger risico op myopathie lopen. Wanneer simvastatine samen wordt toegediend met een matige CYP3A4-remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2 tot 5 keer verhogen) kan het nodig zijn om de dosering van simvastatine aan te passen. Voor bepaalde gematigde CYP3A4-remmers bijv. diltiazem, wordt een maximale dosis 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 (bvb. 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).
Zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse werden in verband gebracht met concomitante toediening van HMG-coA-reductaseremmers en niacine (nicotinezuur) in doseringen die een effect hebben op de lipiden (≥ 1 g/dag); beide kunnen in monotherapie een myopathie veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane follow-up 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met goed gecontroleerde LDL-C-waarden, 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 een gecombineerde therapie overwegen met simvastatine en niacine (nicotinezuur) of producten die niacine bevatten in doseringen die een effect hebben op de lipiden (≥ 1 g/dag), moeten de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar afwegen en moeten de patiënten zorgvuldig volgen op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosering van één van beide geneesmiddelen wordt verhoogd.

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 afgifte/laropiprant 2000 mg/40 mg gebruikten. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

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

Daptomycine
Gevallen van myopathie en/of rabdomyolyse 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 rabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met simvastatin

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 monitoring (zie rubriek 4.5).

Hepatische effecten:

In klinische studies hebben enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen, een persisterende stijging (tot > 3x BLN) van de serumtransaminasen vertoond. Na onderbreking of stopzetting van simvastatine bij die patiënten daalden de transaminasen gewoonlijk traag tot de pretherapeutische spiegels.

Het wordt aanbevolen om leverfunctietests uit te voeren voor de behandeling start en daarna als dat klinisch geïndiceerd is. Bij patiënten bij wie de dosering wordt verhoogd tot 80 mg, moeten de levertests opnieuw worden uitgevoerd voor verhoging van de dosering, 3 maanden na verhoging van de dosering tot 80 mg en daarna periodiek (bv. halfjaarlijks) in het eerste jaar van de behandeling. Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen, en bij die patiënten moeten de metingen meteen worden herhaald en daarna vaker worden uitgevoerd. Als de serumtransaminasen verder stijgen, vooral als ze stijgen tot 3x BLN en als die stijging aanhoudt, moet simvastatine worden stopgezet. Bemerk dat ALT afkomstig kan zijn van de spieren. Een stijging van ALT samen met een verhoogd CK kan dus wijzen op een myopathie (zie hoger Myopathie/rhabdomyolyse).

In de postmarketingbewaking zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines innamen, waaronder simvastatine. Bij optreden van ernstige leverbeschadiging met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht tijdens behandeling met simvastatine, moet de behandeling meteen worden onderbroken. Als er geen andere oorzaak wordt gevonden, mag de behandeling met simvastatine niet worden hervat.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van simvastatine bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol drinken.

Net zoals met andere vetverlagende middelen werd een matige stijging (< 3x BLN) van de serumtransaminasen gerapporteerd na behandeling met simvastatine. Die veranderingen verschenen kort na de start van de behandeling met simvastatine, waren vaak van voorbijgaande aard, gingen niet gepaard met symptomen en vergden geen onderbreking van de behandeling.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat de klasse van de statines de glykemie verhoogt en bij sommige patiënten met een hoog risico op latere diabetes een niveau van hyperglykemie veroorzaakt waarbij een formele behandeling voor diabetes wenselijk is. Dat risico weegt echter niet op tegen de daling van het vasculaire risico door statines en mag dus geen reden zijn om een 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 conform de nationale richtlijnen.

Interstitieel longlijden

Er werden gevallen van longlijden gerapporteerd met bepaalde statines, waaronder simvastatine, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke eerste symptomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, vermagering en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt interstitieel longlijden heeft ontwikkeld, moet de behandeling met het statine worden stopgezet.

Pediatrische patiënten

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

Hulpstoffen

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lapplactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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 transporterbanen (bijvoorbeeld OATP1B) remmen, kunnen plasmaconcentraties van simvastatine en simvastatinezuur verhogen, en kunnen leiden tot een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse.

Raadpleeg de voorschrijfinformatie van alle geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om meer informatie te verkrijgen over hun potentiële interacties met simvastatine en/of over hun potentieel voor enzym- en transporterveranderingen en mogelijke aanpassingen van dosis en doseringsschema.

Onderzoek naar interacties alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Farmacodynamische interacties

Interacties met vetverlagende geneesmiddelen die myopathie kunnen veroorzaken als ze alleen worden gegeven
Het risico op myopathie en rabdomyolyse stijgt bij gelijktijdige toediening van fibraten. Bovendien is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil, die resulteert in verhoogde plasmaspiegels van simvastatine (zie verder *Farmacokinetische interacties* en rubriek 4.3 en 4.4). Als simvastatine en fenofibraat samen worden gegeven, zijn er geen aanwijzingen dat het risico op myopathie hoger is dan de som van de individuele risico's van elk middel. Er bestaan geen adequate farmacovigilantie- en farmacokinetische gegevens voor andere fibraten. Er zijn zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse in verband gebracht met simvastatine bij gelijktijdige toediening met niacine (nicotinezuur) in doseringen die een effect hebben op de lipiden (≥ 1 g/dag) (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

De aanbevelingen bij het voorschrijven van geneesmiddelen die interacties aangaan, worden samengevat in de onderstaande tabel (meer details staan in de tekst; zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Geneesmiddeleninteracties die het risico op myopathie/rabdomyolyse verhogen

Geneesmiddelen die interacties aangaan	Aanbevelingen bij het voorschrijven
Krachtige CYP3A4-remmers, bijv.: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erytromycine Claritromycine Telitromycine Hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Gecontra-indiceerd met simvastatine
Andere fibraten (behalve fenofibraat)	Niet meer dan 10 mg simvastatine per dag
Fusidinezuur Palbociclib	gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen
Ribociclib	gelijktijdige toediening moet worden vermeden
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	Geef 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)
Grapefruitsap	Grapefruitsap vermijden bij inname van simvastatine

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties met CYP3A4-remmers
Simvastatine is een substraat van cytochroom P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom P450 3A4 verhogen het risico op myopathie en rabdomyolyse, door de concentratie van de HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma te verhogen tijdens de behandeling met simvastatine. Dergelijke remmers zijn itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdige toediening van itraconazol resulteerde in een

meer dan 10-voudige stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur (de werkzame bètahydroxyzuurmetaboliet). Telitromycine veroorzaakte een 11-voudige stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur.

Combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten is gecontra-indiceerd evenals combinatie met gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). Als een behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) onvermijdelijk is, moet de behandeling met simvastatine worden opgeschort (en moet het gebruik van een andere statine overwogen worden) tijdens de duur van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het combineren van simvastatine met bepaalde andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol , verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Fluconazol
Er zijn zeldzame gevallen van rabdomyolyse gerapporteerd bij concomitante toediening van simvastatine en fluconazol (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine
Het risico op myopathie/rhabdomyolyse stijgt bij gelijktijdige toediening van ciclosporine en simvastatine. Daarom is gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig duidelijk is, is aangetoond dat ciclosporine de AUC van HMG-coA-reductaseremmers verhoogt. De stijging van de AUC van simvastatinezuur is waarschijnlijk gedeeltelijk toe te schrijven aan remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol
Het risico op myopathie en rhabdomyolyse stijgt bij gelijktijdige toediening van danazol en simvastatine. Daarom is gebruik met danazol gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Fusidinezuur
Het risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en simvastatine. 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 kregen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan tot verhoogde plasmaconcentraties van beide stoffen leiden.

Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met simvastatine te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. **Zie ook rubriek 4.4.**

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

Calciumantagonisten

- *Verapamil*

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

- *Diltiazem*

Het risico op myopathie en rabdomyolyse is verhoogd bij concomitante toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetische studie veroorzaakte gelijktijdige toediening van diltiazem een stijging van de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosering van simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie met diltiazem krijgen.

- *Amlodipine*

Patiënten die worden behandeld met amlodipine én simvastatine, lopen een verhoogd risico op myopathie. In een farmacokinetische studie verhoogde concomitante toediening van amlodipine de blootstelling aan simvastatinezuur met factor 1,6. Daarom mag de dosering van simvastatine bij patiënten die een concomitante mediatie met amlodipine krijgen, niet hoger zijn dan 20 mg per dag.

Lomitapide
Het risico op myopathie en rabdomyolyse kan verhoogd zijn door de gelijktijdige toediening van lomitapide met simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Daarom mag bij patiënten met HoFH de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 40 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met lomitapide.

Ticagrelor
Gelijktijdige toediening van ticagrelor met simvastatine verhoogde de C_{max} van simvastatine met 81% en de AUC met 56% en verhoogde de C_{max} van simvastatinezuur met 64% en de AUC met 52% waarbij sommige individuele stijgingen 2- tot 3-voudig waren.
Gelijktijdige toediening van ticagrelor met doses simvastatine hoger dan 40 mg per dag kan bijwerkingen van simvastatine veroorzaken. Deze moeten afgewogen worden ten opzichte van de mogelijke voordelen. Er was geen effect van simvastatine op plasmaspiegels van ticagrelor. Het gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doses simvastatine groter dan 40 mg wordt niet aanbevolen.

Matige CYP3A4-remmers
Patiënten die andere geneesmiddelen innemen die een matig remmend effect uitoefenen op CYP3A4, samen met simvastatine, vooral simvastatine in hogere dosering, kunnen een hoger risico op myopathie lopen (zie rubriek 4.4).

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

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

Niacine (nicotinezuur)
Er zijn zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse beschreven bij gelijktijdige toediening van simvastatine en niacine (nicotinezuur) in doseringen die een effect hebben op de lipiden (≥ 1 g/dag). In een farmacokinetische studie resulteerde gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van

nicotinezuur met verlengde afgifte 2 g met simvastatine 20 mg in een lichte stijging van de AUC van simvastatine en simvastatinezuur en van de C_{max} van simvastatinezuur.

Grapefruitsap
Grapefruitsap remt cytochroom P450 3A4. Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine resulteerde in een 7-maal hogere blootstelling aan simvastatinezuur. Inname van 240 ml grapefruitsap 's morgens en simvastatine 's avonds resulteerde ook in een stijging met een factor 1,9. Inname van grapefruitsap tijdens de behandeling met simvastatine moet dan ook worden vermeden.

Colchicine
Er zijn gevallen gerapporteerd van myopathie en rabdomyolyse bij concomitante toediening van colchicine en simvastatine bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als dergelijke patiënten die combinatie innemen, wordt een nauwgezette klinische monitoring aangeraden.

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

Rifampicine
Aangezien rifampicine een krachtige CYP3A4-inductor is, kunnen patiënten die een langdurige behandeling met rifampicine innemen (bijv. behandeling van tuberculose), een verlies van werkzaamheid van simvastatine vertonen. In een farmacokinetische studie bij normale vrijwilligers daalde de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) van simvastatinezuur bij concomitante toediening van rifampicine met 93%.

Effecten van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Simvastatine heeft geen remmend effect op cytochroom P450 3A4. Daarom zal simvastatine allicht geen effect hebben op de plasmaconcentraties van stoffen die via cytochroom P450 3A4 worden gemetaboliseerd.

Orale anticoagulantia
In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en één bij patiënten met hypercholesterolemie, potentieerde simvastatine 20-40 mg/dag het effect van coumarineanticoagulantia licht: de protrombinetijd uitgedrukt als de international normalized ratio (INR) steeg van 1,7 tot 1,8 in de studie met vrijwilligers en van 2,6 tot 3,4 in de studie met patiënten. Er werden zeer zeldzame gevallen van een verhoogde INR gerapporteerd. Bij patiënten die coumarineanticoagulantia innemen, moet de protrombinetijd worden bepaald voor de start van simvastatine en vaak genoeg in het begin van de behandeling om te garanderen dat er geen significante afwijking van de protrombinetijd optreedt. Zodra een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die gewoonlijk worden aanbevolen bij patiënten die coumarineanticoagulantia krijgen. Als de dosering van simvastatine wordt veranderd of als simvastatine wordt stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Een behandeling met simvastatine is niet in verband gebracht met bloedingen of veranderingen van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia innamen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. Er zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn zeldzame rapporten van congenitale

afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Bij een analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen die tijdens het eerste trimester werden blootgesteld aan simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer, was de incidentie van congenitale afwijkingen echter vergelijkbaar met wat in de algemene populatie wordt gezien. Dat aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een stijging van het aantal congenitale afwijkingen met een factor 2,5 of meer ten opzichte van de basale incidentie uit te sluiten.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de incidentie van congenitale afwijkingen bij het nageslacht van patiënten die simvastatine of een andere, nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer innemen, verschilt van wat in de algemene populatie wordt gezien, kan behandeling van de moeder met simvastatine de foetale spiegels van mevalonaat verlagen. Mevalonaat is een precursor van de biosynthese van cholesterol. Atherosclerose is een chronisch proces en onderbreking van vetverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zou normaliter weinig invloed mogen hebben op het langetermijnrisico bij primaire hypercholesterolemie. Daarom mag simvastatine niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met simvastatine moet worden opgeschort gedurende de zwangerschap of tot is aangetoond dat de vrouw niet zwanger is (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of simvastatine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die simvastatine innemen hun zuigelingen 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. Bij het rijden of bedienen van machines moet echter rekening worden gehouden met het feit dat in de postmarketingbewaking zelden duizeligheid werd gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de volgende bijwerkingen, die zijn gerapporteerd in klinische studies en/of postmarketingbewaking, worden geclassificeerd op basis van de incidentie in grote, lange, placebogecontroleerde klinische studies zoals HPS en 4S met respectievelijk 20536 en 4444 patiënten (zie rubriek 5.1). In de HPS-studie werden alleen ernstige bijwerkingen geregistreerd, evenals spierpijn en een stijging van de serumtransaminasen en CK. In de 4S-studie werden alle hieronder opgesomde bijwerkingen geregistreerd. Als de incidentie in de simvastatinegroep lager was dan of vergelijkbaar met die in de placebogroep in die studies en als er spontaan soortgelijke evenementen werden gerapporteerd waarbij er redelijkerwijs een oorzakelijk verband was, werden die bijwerkingen geklasseerd als “zelden”.

In de HPS-studie (zie rubriek 5.1) met 20536 patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg/dag (n = 10269) of een placebo (n = 10267), waren de veiligheidsprofielen tijdens de gemiddeld 5 jaar van de studie vergelijkbaar bij de patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg en de patiënten die werden behandeld met de placebo. Het aantal patiënten dat de studie stopzette wegens bijwerkingen, was vergelijkbaar (4,8% bij de patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg,

versus 5,1% bij de patiënten die werden behandeld met de placebo). De incidentie van myopathie was < 0,1% bij de patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg. Verhoogde transaminasen (> 3x BLN en bij controle bevestigd) kwamen voor bij 0,21% (n = 21) van de patiënten die werden behandeld met simvastatine 40 mg, en bij 0,09% (n = 9) van de patiënten die werden behandeld met de placebo.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (> 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (> 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden: anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden: anafylaxie
Psychische stoornissen	Zeer zelden: slapeloosheid Frequentie 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	Frequentie niet bekend: interstitieel longlijden (zie rubriek 4.4)
Gastro-intestinale aandoeningen	Zelden: constipatie, buikpijn, flatulentie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden: hepatitis/geelzucht Zeer zelden: fataal en niet-fataal leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden: huiduitslag, jeuk, alopecia Zeer zelden: lichenoïde geneesmiddelenerupties[#]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden: myopathie** (met inbegrip van myositis), rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), spierpijn, spierkrampen Zeer zelden: spierruptuur[#] Frequentie niet bekend: tendinopathie, soms gecompliceerd met een ruptuur, immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)*** (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden: gynaecomastie[#] Frequentie niet bekend: erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden: asthenie, overgevoeligheidssyndroom***
Onderzoeken	Zelden: stijging van de serumtransaminasen (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase) (zie rubriek 4.4 Hepatische effecten), verhoogde alkalische fosfatase en stijging van de serum CK spiegel (zie rubriek 4.4)****

*In de postmarketingbewaking zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van cognitieve stoornissen (bijv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwardheid) bij gebruik van statines, waaronder simvastatine. De gevallen waren doorgaans niet ernstig en waren omkeerbaar na

stopzetting van het statine en de tijd tot optreden van de symptomen varieerde (1 dag tot jaren) en dat gold ook voor het verdwijnen van de symptomen (mediane duur van 3 weken).

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

*** 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 serumcreatinekinase, die aanhoudt ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

**** Zelden werd een ogenschijnlijk overgevoeligheidssyndroom gerapporteerd dat enkele van de volgende symptomen omvatte: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia reumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombopenie, eosinofilie, verhoogde BS, artritis en gewrichtspijn, urticaria, fotosensibilisatie, koorts, flushing, dyspneu en malaise.

***** Een stijging van het HbA1c-gehalte en de nuchtere glykemie is gerapporteerd met statines, waaronder simvastatine.

Postmarketingervaring

De bijkomende bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens postmarketinggebruik van ezetimibe/simvastatine of tijdens klinische studies of postmarketinggebruik van simvastatine.

Voorts werden nog de volgende bijwerkingen gerapporteerd met sommige statines:

- Slaapstoornissen zoals nachtmerries
- Seksuele disfunctie
- Diabetes mellitus: De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glykemie ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Pediatrische patiënten

In een studie van 48 weken bij kinderen en adolescenten (jongens Tannerstadium II en hoger en meisjes die minstens één jaar daarvoor voor het eerst hun menstruatie hadden gekregen) van 10-17 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (n = 175) waren de veiligheid en de tolerantie van de groep die werd behandeld met simvastatine, doorgaans vergelijkbaar met die in de groep die werd behandeld met de placebo.
De langetermijneffecten op de lichamelijke, intellectuele en seksuele rijping zijn onbekend.
Er zijn nog niet voldoende gegevens beschikbaar na één jaar behandeling (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Tot nog toe zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd; de maximale dosering die werd ingenomen, was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder restletsels. Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering. In dat geval moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zuivere lipidenmodificerende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers
ATC-code: C10A A01

Werkingsmechanisme

Na orale inname wordt simvastatine, een inactief lacton, in de lever gehydrolyseerd tot het overeenstemmende actieve bètahydroxyzuur, dat een krachtige remmende werking heeft op het HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase). Dat enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA tot mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Het is aangetoond dat simvastatine zowel een normale als een verhoogde LDL-C-concentratie verlaagt. LDL wordt gevormd uit VLDL (very low density lipoprotein) en wordt vooral gekataboliseerd door de LDL-receptor met hoge affiniteit. Het mechanisme van de LDL-verlagende werking van simvastatine kan bestaan uit verlaging van de VLDL-cholesterolconcentratie (VLDL-C-concentratie) en inductie van de LDL-receptor, wat leidt tot een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Apolipoproteïne B daalt ook sterk tijdens een behandeling met simvastatine. Bovendien verhoogt simvastatine de HDL-C matig en verlaagt het de plasma-TG. Als gevolg van die veranderingen dalen de verhouding totale cholesterol/HDL-C en de verhouding LDL-C/HDL-C.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hoog risico op coronair hartlijden (CHL) of bestaand coronair hartlijden

In de Heart Protection Study (HPS) werden de effecten van een behandeling met simvastatine geëvalueerd bij 20536 patiënten (leeftijd 40-80 jaar) met of zonder hyperlipidemie en met coronair hartlijden, een andere vorm van occlusief arterieel lijden of diabetes mellitus. In die studie werden 10269 patiënten behandeld met simvastatine
40 mg/dag en 10267 met een placebo gedurende gemiddeld 5 jaar. In het begin van de studie hadden 6793 patiënten (33%) een LDL-C lager dan 116 mg/dl; 5063 patiënten (25%) hadden een spiegel van 116 mg/dl tot 135 mg/dl en 8680 patiënten (42%) hadden een spiegel van meer dan 135 mg/dl.

In vergelijking met de placebo verlaagde de behandeling met simvastatine 40 mg/dag de totale mortaliteit significant (1328 [12,9%] bij de met simvastatine behandelde patiënten versus 1507 [14,7%] bij de patiënten die de placebo kregen; $p = 0,0003$, dankzij een daling van de coronaire sterfte met 18% (587 [5,7%] versus 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; absolute daling van het risico 1,2%). De daling van de niet-vasculaire sterfte was niet statistisch significant.

Simvastatine verlaagde ook het risico op ernstige coronaire evenementen (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI en coronaire sterfte) met 27% ($p < 0,0001$). Simvastatine verlaagde de noodzaak tot coronaire revascularisatie (coronaire-overbruggingschirurgie of percutane transluminale coronaire

angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatieprocedures met respectievelijk 30% ($p < 0,0001$) en 16% ($p = 0,006$). Simvastatine verlaagde het risico op een CVA met 25% ($p < 0,0001$) dankzij een daling van de incidentie van een ischemisch CVA met 30% ($p < 0,0001$).
In de subgroep van patiënten met diabetes verlaagde simvastatine bovendien het risico op macrovasculaire complicaties waaronder perifere revascularisatieprocedures (chirurgie of angioplastiek), onderbeenamputatie of beenulcera met 21% ($p = 0,0293$). De proportionele daling van de incidentie van evenementen was vergelijkbaar in elke onderzochte subgroep van patiënten, waaronder die met patiënten zonder coronair lijden maar met cerebrovasculair of perifeer arterieel lijden, mannen en vrouwen, 70-plussers versus patiënten die bij opname in de studie jonger waren dan 70 jaar, aan- of afwezigheid van hypertensie en ook patiënten die bij inclusie een LDL-cholesterol hadden van minder dan 3,0 mmol/l.

In de Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) werd het effect van een behandeling met simvastatine op de totale mortaliteit onderzocht bij 4444 patiënten met coronair hartlijden en een initiële totale cholesterol van 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). In die multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden patiënten met angina of een vroeger myocardinfarct (MI) behandeld met een dieet, de standaardzorg en hetzij simvastatine 20-40 mg/dag (n = 2221) of een placebo (n = 2223) voor een mediane duur van 5,4 jaar. Simvastatine verlaagde de mortaliteit met 30% (daling van het absolute risico met 3,3%). Het risico op overlijden door coronair hartlijden daalde met 42% (absolute daling van het risico met 3,5%). Simvastatine verlaagde ook het risico op ernstige coronaire evenementen (coronaire sterfte plus in het ziekenhuis bewezen en stil niet-fataal MI) met 34%. Voorts verlaagde simvastatine het risico op fatale en niet-fatale cerebrovasculaire evenementen (CVA en transient ischemic attack) significant met 28%. Er was geen statistisch significant verschil in de niet-cardiovasculaire mortaliteit tussen de groepen.

In de SEARCH-studie (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) werd het effect van een behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) onderzocht op ernstige vasculaire accidenten (gedefinieerd als fataal coronair hartlijden, niet-fataal MI, coronaire-revascularisatieprocedure, niet-fataal of fataal CVA of perifere revascularisatieprocedure) bij 12.064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was geen significant verschil in de incidentie van ernstige vasculaire accidenten tussen de 2 groepen: simvastatine 20 mg (n = 1.553; 25,7%) vs. simvastatine 80 mg (n = 1.477; 24,5%); RR: 0,94, 95% BI: 0,88 tot 1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen tijdens het verloop van de studie was 0,35 ± 0,01 mmol/l. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen, maar de incidentie van myopathie was ongeveer 1,0% bij de patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg, en 0,02% bij de patiënten die werden behandeld met 20 mg. Ongeveer de helft van die gevallen van myopathie is opgetreden tijdens het eerste jaar van de behandeling. De incidentie van myopathie tijdens de volgende jaren behandeling was ongeveer 0,1%.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

In studies waarin de doeltreffendheid en de veiligheid van simvastatine 10, 20, 40 en 80 mg per dag werden vergeleken bij patiënten met hypercholesterolemie, daalde de LDL-C met gemiddeld respectievelijk 30, 38, 41 en 47%. In studies bij patiënten met een gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie die werden behandeld met simvastatine 40 mg en 80 mg, bedroeg de mediane daling van de triglyceriden respectievelijk 28 en 33% (placebo: 2%), en steeg de HDL-C gemiddeld met respectievelijk 13 en 16% (placebo: 3%).

Pediatrische patiënten

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 175 patiënten (99 jongens tannerstadium II en hoger en 76 meisjes die al minstens één jaar na de menarche waren) van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) gerandomiseerd naar simvastatine of een placebo gedurende 24 weken (basisstudie). Inclusiecriteria waren een initiële

LDL-C-spiegel van 160 tot 400 mg/dl en minstens één ouder met een LDL-C-spiegel > 189 mg/dl. De dosis van simvastatine (eenmaal per dag 's avonds) was 10 mg de eerste 8 weken, 20 mg de volgende 8 weken en daarna 40 mg. In een extensiestudie van 24 weken verkozen
144 patiënten de behandeling voort te zetten en ze kregen daarna simvastatine 40 mg of een placebo.

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

Na 24 weken behandeling met simvastatine (waarbij de dosis van simvastatine om de
8 weken werd verhoogd van 10 naar 20 en daarna tot 40 mg per dag) verlaagde simvastatine de gemiddelde LDL-C met 36,8% (placebo: 1,1% stijging ten opzichte van de beginwaarde), apo B met 32,4% (placebo: 0,5%), en de mediane TG-spiegels met 7,9% (placebo: 3,2%) en verhoogde het de gemiddelde HDL-C-spiegel met 8,3% (placebo: 3,6%). De langetermijnvoordelen van simvastatine op de cardiovasculaire evenementen bij kinderen met HeFH zijn niet bekend.

De veiligheid en de doeltreffendheid van doseringen hoger dan 40 mg per dag zijn niet onderzocht bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie.
De langetermijndoeltreffendheid van een behandeling met simvastatine tijdens de kinderjaren voor het verlagen van de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd is niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simvastatine is een inactief lacton dat *in vivo* snel wordt gehydrolyseerd in het overeenkomstige bètahydroxyzuur, een krachtige HMG-CoA-reductaseremmer.
De hydrolyse gebeurt vooral in de lever, de hydrolyse in het menselijk plasma verloopt zeer traag.

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

<u>Absorptie</u>
Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide eerstepassage-extractie in de lever. De extractie in de lever hangt af van de leverdoorbloeding. De lever is de primaire plaats van werking van de werkzame vorm.
De beschikbaarheid van het bètahydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis van simvastatine was minder dan 5% van de dosis. De maximale plasmaconcentratie van werkzame remmers wordt ongeveer 1-2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige voedselinname heeft geen effect op de absorptie.

De farmacokinetiek van eenmalige en multipele doses van simvastatine toonde aan dat er geen accumulatie van geneesmiddel optrad na herhaalde toediening.

<u>Distributie</u>
De eiwitbinding van simvastatine en zijn werkzame metabolieten is > 95%.

<u>Eliminatie</u>
Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De belangrijkste metabolieten van simvastatine in humaan plasma zijn het bètahydroxyzuur en vier andere werkzame metabolieten.
Na een orale dosis van radioactief simvastatine bij de mens werd 13% van de radioactiviteit binnen 96 uur uitgescheiden in de urine en 60% in de feces.
De hoeveelheid die in de feces wordt teruggevonden, weerspiegelt de geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal werden uitgescheiden, en het niet-geabsorbeerde geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bètahydroxyzuurmetaboliet was de halfwaardetijd

gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3% van de i.v. dosis als remmers in de urine uitgescheiden.

Simvastatine wordt door middel van de transporter OATP1B1 actief opgenomen in de hepatocyten. Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Speciale populaties

SLCO1B1 polymorfisme
Dragers van het SLCO1B1 gen c.521T>C allel hebben lagere OATP1B1 activiteit.
De gemiddelde blootstelling (AUC) van de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur is 120% in heterozygote dragers (CT) van het C allel en 221% in homozygote (CC) dragers in relatie tot die van patienten die het meest voorkomende genotype (TT) hebben. Het C allel heeft een frequentie van 18% bij de Europese populatie. Bij patienten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico van verhoogde blootstelling van simvastatinezuur, hetgeen kan leiden tot een verhoogd risico van rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van de farmacodynamica, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er zijn geen andere risico's voor de patiënt dan wat kan worden verwacht op grond van het farmacologische mechanisme. Bij toediening van de maximale getolereerde doses bij ratten en konijnen veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effecten op de vruchtbaarheid, de voortplantingsfunctie of de neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet voor 80 mg:
Gepregelatiniseerd zetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Butylhydroxyanisol (E320)
Ascorbinezuur (E 300)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Magnesiumstearaat

Kern van de tablet voor 20 mg en 40 mg:
Gepregelatiniseerd zetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Butylhydroxyanisol (E320)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Talk
Titaandioxide (E171)

Bovendien in Simvastatin Sandoz 20 mg deelbare filmomhulde tabletten
IJzeroxide, rood (E172), IJzeroxide, geel (E172)

Bovendien in Simvastatin Sandoz 40 mg deelbare filmomhulde tabletten
IJzeroxide, rood (E172)

Bovendien in Simvastatin Sandoz 80 mg deelbare filmomhulde tabletten
Indigokarmijn, aluminiumzout (E132)
Chinolinegeel lake (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen:
20 mg, 40 mg en 80 mg
3 jaar

Tablettencontainer:
20 mg, 40 mg en 80 mg
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking:
Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de doos ter bescherming tegen licht.

Tablettencontainer:
Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg, 40 mg, 80 mg
Blisterverpakking (Al/pvc)
Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 50 x 1, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Polyethyleen tablettencontainer met schroefdop
Verpakkingsgrootten: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100 en 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Simvastatin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE237246

Simvastatin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer): BE237237
Simvastatin Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE237282
Simvastatin Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer): BE237273
Simvastatin Sandoz 80 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE270995
Simvastatin Sandoz 80 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer): BE271004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
20 mg & 40 mg: 17/06/2002
80 mg: 07/02/2005

Datum van hernieuwing van de vergunning: 29/07/2006

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2026