

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Filmovertrukket tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ZOCORD OG TILKNYTTETE NAVNE (se bilag I)

- Kvalitet

Der er ikke identificeret væsentlige spørgsmål vedrørende kvalitet.

De farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret med undtagelse af de afsnit, der skal indføres nationalt af medlemsstaterne med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé (afsnit 6).

- Effekt

De enkelte EU-medlemsstaters produktresuméer var bl.a. forskellige på følgende områder:

Afsnit 4.1. Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og videnskabeligt dokumentere en fælles fremgangsmåde for hele EU, da der var forskelle mellem de enkelte landes godkendelser af brugen af Zocord i forbindelse med:

Sekundær forebyggelse af kardiovaskulære hændelser er blevet godkendt i alle medlemsstater, Island og Norge. Imidlertid er ordvalget (og dermed den præcise betydning) af teksten til indikationen meget forskellig fra land til land.

Primær hyperkolesterolæmi (Fredrickson, type IIa og IIb) er blevet godkendt i alle medlemsstater, Island og Norge. Imidlertid er ordvalget (og dermed den præcise betydning) af teksten til indikationen meget forskellig i de nationalt godkendte produktresuméer.

Dysbetalipoproteinæmi (Fredrickson, type III) er kun blevet godkendt i nogle medlemsstater.

Hypertriglyceridæmi (Fredrickson, type IV) er kun blevet godkendt i nogle medlemsstater.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi er blevet godkendt som "supplement til diæt og andre ikke-diætmæssige foranstaltninger, når disse foranstaltninger har været utilstrækkelige" i nogle medlemsstater, og i andre er det blevet godkendt som "supplement til diæt og andre ikke-diætmæssige foranstaltninger, når diætmæssige og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger har været utilstrækkelige".

- **Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi, behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi.**

Simvastatin har vist sig at reducere både normale og forhøjede low-density lipoprotein- (LDL) kolesterolkoncentrationer. LDL dannes fra very-low-density lipoprotein (VLDL) og kataboliseres primært ved hjælp af LDL-receptorer med høj affinitet. Den LDL-reducerende effekt af simvastatin kan involvere både reduktion af VLDL-kolesterolkoncentration og induktion af LDL-receptoren, medførende reduceret produktion og øget katabolisme af LDL-kolesterol. Apolipoprotein B falder også væsentligt under behandling med simvastatin. Desuden forøger simvastatin i moderat grad high-density lipoprotein- (HDL) kolesterol og reducerer plasmatriglycerider. Som resultat af disse ændringer reduceres forholdene mellem total til HDL-kolesterol og LDL til HDL-kolesterol.

- **dysbetalipoproteinæmi**

En indikation for dysbetalipoproteinæmi (Fredrickson, type III hyperlipidæmi) er blevet godkendt i 6 medlemsstater (Østrig, Frankrig, Island, Irland, Nederlandene og Portugal). Denne indikation er hovedsageligt baseret på undersøgelse 133, en randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret undersøgelse, udformet til at evaluere effekten af simvastatin hos patienter med kombineret hyperlipidæmi (forhøjet kolesterol og forhøjede triglycerider). Denne tilstand omfatter et antal sygdomme såsom familiær kombineret hyperlipidæmi, andre dårligt karakteriserede polygene syndromer og dysbetalipoproteinæmi.

Undersøgelsen omfattede mænd og kvinder i alderen 21 til 70 år med kombineret hyperlipidæmi, defineret som LDL-kolesterol højere end 130 mg/dl, og triglycerider mellem 300 og 700 mg/dl ved uge -4 og -2. Patienter med type 2 diabetes mellitus var kvalificerede til at deltage i undersøgelsen, forudsat at hæmoglobin A_{1C} ved uge -4 ikke var ≤10%.

Et hundrede og tredivende patienter blev randomiseret til 80 mg simvastatin, 40 mg simvastatin eller placebo. Det primære mål var at bestemme den LDL-kolesterolreducerende effekt af simvastatin 80 mg/dag plus diæt og simvastatin 40 mg/dag plus diæt i forhold til diæt plus placebo hos patienter med kombineret hyperlipidæmi ved slutningen af en behandlingsperiode på 6 uger.

De sekundære mål var, hos patienter med kombineret hyperlipidæmi behandlet i 6 uger at evaluere: (1) effekten af simvastatin 80 mg/dag + diæt og simvastatin 40 mg/dag + diæt i forhold til diæt + placebo på VLDL-kolesterol, triglycerider, non-HDL-kolesterol og HDL-kolesterol, (2) effekten af simvastatin 80 mg/dag + diæt og simvastatin 40 mg/dag + diæt i forhold til diæt + placebo på LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, triglycerider og non-HDL-kolesterol i en undergruppe af patienter med kombineret hyperlipidæmi og non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM; type 2 diabetes mellitus), og (3) sikkerheden og tolerabiliteten af simvastatin 80 mg/dag hos patienter med kombineret hyperlipidæmi.

Dosisafhængige procentvise ændringer fra basislinjen blev observeret i samtlige grupper, der modtog behandling med placebo, simvastatin 40 mg og simvastatin 80 mg for det primære endepunkt (LDL-kolesterol) og for de sekundære endepunkter (VLDL-kolesterol, triglycerider, non-HDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoprotein B, og apolipoprotein AI). Hos patienter med kombineret hyperlipidæmi og type 2 diabetes mellitus (n=24 randomiseret) var de observerede dosisafhængige procentvise ændringer fra basislinjen ikke forskellige fra dem, der observeredes hos ikke-diabetikere.

Otte patienter viste sig retrospektivt at have dysbetalipoproteinæmi baseret på forhøjet kolesterol og forhøjede triglycerider, tilstedeværelse af apolipoprotein E2/2 genotype og et forhold mellem VLDL og triglycerider ≥0,25. Indehaveren af markedsføringstilladelsen præsenterer data for 7 patienter (randomiseret til tre grupper) og argumenterer, at der blev fundet en stor og signifikant effekt af simvastatin for alle de undersøgte variabler med undtagelse af HDL-kolesterol (se tabel 1).

Tabel 1. Median procentvis (%) ændring (95% IC)

	Placebo	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 80 mg
Total-c	-7,6 (-24,8;9,5)	-49,6 (-69,0;-30,3)	-51,6 (-57,9;-45,3)
LDL-c	-8,1 (-44,8;28,6)	-49,8(-63,1;-36,6)	-50,5 (-57,5;-43,4)
VLDL-c	-3,8 (-12,7;5,1)	-58,3 (-85,7;-30,9)	-59,5 (-72,9;-46,1)
HDL-c	-1,6 (-14,5;11,2)	6,7 (-10,6;23,9)	6,7 (8-12,5;25,8)
triglycerider	3,5 (-15,3;22,4)	-40,5 (-64,1;-16,8)	38,2 (-50,2;-26,1)

En undersøgelse gennemført af Stuyt et al. var en undersøgelse med kendskab til det administrerede lægemiddel, der omfattede 12 patienter med familiær dysbetalipoproteinæmi. Efter en placebo-periode på tre uger blev de behandlet med stigende doser simvastatin (10 mg to gange om dagen, 20 mg to gange om dagen og 40 mg to gange om dagen) i seks uger. Med 80 mg dosen faldt middel serum kolesterolniveauet fra 12,30±4,96 til 5,29±1,24 mmol/l (middel reduktion 54 %) og middel serum triglyceridniveauet faldt fra 8,77 ± 7,16 til 3,61±1,33 mmol/l (-48 %); dette skyldtes et fald i VLDL-

og LDL-lipider. Der var et fald i forholdet mellem VLDL-kolesterol og serum triglycerider og i apolipoprotein B og E, hvilket tyder på en reduktion af mængden af cirkulerende atherogene restpartikler.

En undersøgelse gennemført af Feussner et al. omfattede 19 patienter med dysbetalipoproteinæmi, som blev behandlet med simvastatin (20 eller 40 mg per dag) alene eller i kombination med gemfibrozil (450 mg per dag) i en undersøgelse på 30 uger med ambulante patienter.

Med 20 mg dosen (n=19) faldt middel plasma kolesterolniveauet med 39,3 % ($p<0,05$), og middel plasma triglyceridniveauet faldt med 41,8 % (ns); der var et fald i VLDL-kolesterol på 44,8 % (ns), et fald i LDL-kolesterol på 36,5 % ($p<0,01$) og en stigning i HDL-kolesterol på 18,1 % (ns).

Tretten (13) patienter blev behandlet med 40 mg simvastatin per dag. Under dette regime var der et signifikant fald i LDL-kolesterol på 22,3 % ($p<0,01$). Hos seks patienter, som fortsatte med hyperlipidæmi på monoterapi, blev der givet kombinationsterapi med simvastatin (40 mg/dag) og gemfibrozil (450 mg/dag). Sammenlignet med simvastatin alene sænkede supplementet med gemfibrozil yderligere plasmakoncentrationerne af totalt kolesterol med 14,9 %, VLDL-kolesterol med 23,5 % og triglycerider med 17,1 %, selv om dette ikke var statistisk signifikant.

En undersøgelse gennemført af Civeira et al. sammenlignede i en dobbeltblind, randomiseret og placebokontrolleret undersøgelse virkningerne af gemfibrozil (1200 mg/dag) og simvastatin (20 mg/dag) på lipider, apolipoprotein AI, apolipoprotein B, apolipoprotein E og på lipider og apolipoprotein B-indholdet i VLDL, intermediate-density lipoprotein (IDL), LDL og HDL hos 10 patienter med type III hyperlipoproteinæmi.

Niveauer af totalt kolesterol, VLDL-kolesterol, IDL-kolesterol og apolipoprotein B faldt med begge lægemidler. Større reduktioner i triglycerider ($109\pm28,2$ mg/dl, $p=0,005$), VLDL-kolesterol ($24,7\pm10,9$ mg/dl, $p=0,05$) og VLDL triglycerider ($86,3\pm20,2$ mg/dl, $p=0,003$) blev opnået med gemfibrozil sammenlignet med simvastatin. Reduktionen af LDL-kolesterol var mere effektiv med simvastatin end med gemfibrozil ($44,3\pm17,1$ mg/dl, $p=0,03$). HDL-kolesterol efter gemfibrozil var $5,71\pm2,37$ mg/dl højere end efter simvastatin.

- **hypertriglyceridæmi**

En indikation for hypertriglyceridæmi (Fredrickson, type IV hyperlipidæmi) blev godkendt af 4 medlemsstater (Østrig, Tyskland, Island og Portugal). Denne indikation var hovedsagelig baseret på undersøgelse 145, en randomiseret, dobbeltblind, parallelgruppebaseret, placebokontrolleret multicenterundersøgelse med fire arme. Inden randomiseringen var der en diæt/placebo-indkøringsperiode på 4 uger. Kvalificerede patienter blev randomiseret til 1 af 4 behandlinger (i forholdet 1:1:1:1); placebo, simvastatin 20, 40 eller 80 mg.

Undersøgelsen omfattede mænd og kvinder i alderen 18 til 70 år med gennemsnitlige triglyceridværdier mellem 300 til 900 mg/dl ved uge -4 og -1; den laveste af de individuelle triglyceridværdier skulle være $\geq 70\%$ af den højeste værdi; den højeste værdi skulle være ≤ 900 mg/dl.

En undergruppe på 116 patienter med isoleret hypertriglyceridæmi (Fredrickson, type IV hyperlipidæmi) blev identificeret ud fra følgende kriterium: basislinje LDL-kolesterol <130 mg/dl, da alle patienter i denne undersøgelse havde basislinje-triglycerider >200 mg/dl.

Det primære mål var at evaluere virkningen på faldet i triglycerider i samtlige grupper, der modtog placebo, 20, 40 og 80 mg doser af simvastatin efter en behandlingsperiode på 6 uger hos patienter med hypertriglyceridæmi.

De sekundære mål var, hos patienter med hypertriglyceridæmi behandlet i 6 uger med simvastatin at evaluere: (1) den triglyceridsænkende effekt af doser på 20, 40 eller 80 mg/dag, (2) effekten af triglyceridernes niveau ved basislinjen på den triglyceridsænkende effekt, (3) effekten af simvastatin

20, 40 eller 80 mg/dag på LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoproteiner (apos) B, A-I, E, C-III og fibrinogen, (4) effekterne af 20, 40 eller 80 mg/dag på lipoprotein restmetabolisme og (5) tolerabiliteten af simvastatin ved doser på 20, 40 eller 80 mg/dag.

Resultater vedrørende effekt: For det primære endepunkt, triglycerider, de sekundære endepunkter, LDL-kolesterol, apo B, HDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol og VLDL-kolesterol var trend-testene signifikante med hensyn til respons i samtlige behandlingsgrupper med placebo, simvastatin 20, simvastatin 40 og simvastatin 80 mg.

I undergruppen af patienter med isoleret hypertriglyceridæmi blev der observeret mediane procentvise ændringer i triglycerider på henholdsvis -13,3 %, -20,7 %, -20,6 % og -33,0 % for placebo, simvastatin 20, 40 og 80 mg behandlingsgrupperne (se tabel 3). Trend-testen var signifikant med hensyn til triglycerid-respons over hele området af doser fra placebo til simvastatin 80 mg ($p=0,001$). Behandlingseffekten af den triglyceridsænkende respons var signifikant i grupperne fra placebo til simvastatin 40 mg ($p=0,041$). Der blev ikke opnået nogen signifikant forskel mellem placebo og 20 mg simvastatin-behandlingen ($p>0,100$). Total-kolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B faldt signifikant.

Tabel 2, Middel¹/median² procentvis ændring fra basislinjen

	TG ²	LDL-c ¹	Apo B ¹	HDL-c ¹	VLDL-c ²
Placebo	-13,3(35,3)	3,4(16,1)	-1,6(8,7)	2,7(9,9)	-10,3(39,0)
S 20 mg	-20,7(38,6)	-22,6(15,5)	-22,2(15,8)	9,0(16,8)	-33,4(27,6)
S 40 mg	-20,6(26,1)	-25,2(18,2)	-23,5(10,1)	9,1(11,3)	-34,9(29,5)
S 80 mg	-33,0(19,6)	-34,5(14,5)	-31,2(11,7)	10,8(9,5)	-43,8(22,1)

Ingen patient oplevede forhøjelse af ALT og/eller AST $>3 \times \text{ULN}$. En patient i simvastatin 40 mg gruppen havde en forhøjelse af CK $>5 \times \text{ULN}$ i løbet af undersøgelsen, men blev ikke betragtet som en AE af investigatoren. Der blev ikke observeret tegn på en forøget tendens i forekomsten af CK $>5 \times \text{ULN}$ med stigende doser fra placebo til simvastatin 80 mg dosen. Der blev ikke observeret myopati eller forhøjelse af CK $>10 \times \text{ULN}$ i løbet af undersøgelsen.

Ifølge NCEP's ekspertpanel III er målet for non-HDL-kolesterol med et triglyceridsænkende lægemiddel sædvanligvis inden for rækkevidde, når LDL-kolesterolniveauerne ikke er signifikant forhøjede. Blandt disse er nikotinsyre normalt den mest effektive, da den reducerer triglyceriderne med 30-50 %, sædvanligvis uden at forårsage en reciprok forhøjelse i LDL-kolesterol, og samtidig forøger nikotinsyre koncentrationerne af HDL-kolesterol med 20-30 %. Hos personer med kontraindikationer over for nikotinsyre, eller hos hvem dette stof tolereres dårligt, reducerer fibrinsyrederivater triglyceriderne med 40-60 % og medfører en stigning på 15-25 % af koncentrationerne af HDL-kolesterol. Ikke desto mindre forøger fibrater ofte LDL-kolesterolniveauerne med 5-30 %. Denne reciprokke stigning i LDL-kolesterol betyder normalt, at fibrater alene ikke sænker non-HDL-kolesterolniveauet.

Undersøgelse 145 viser, at simvastatin opnår triglyceridreduktioner, men de er lavere (-20,6 % og -33 % for henholdsvis simvastatin 40 mg og 80 mg) end dem, der ses for nikotinsyre eller fibrinsyrederivater. Da simvastatin ikke er et kraftigt triglyceridsænkende stof, bør man overveje at anvende det som second-line medicinbehandling. Desuden har undersøgelse 145 nogle metodologiske mangelfuldheder f.eks. mangel på en kontrolleret gruppe behandlet med nikotinsyre og det lille antal patienter inkluderet med isoleret hypercholesterolæmi.

- **homozygot familiær hypercholesterolæmi**

En indikation for Zocord i homozygot familiær hypercholesterolæmi (FH) blev godkendt af 11 medlemsstater (Østrig, Belgien, Luxembourg, Frankrig, Grækenland, Storbritannien, Irland, Nederlandene, Portugal, Spanien og Island.). Denne indikation er baseret på undersøgelse 114, en enkeltcenter, dobbeltblind, parallelgruppebaseret, 2-perioders, dosis-eskalationsundersøgelse til

evaluering af effekten og sikkerheden af højdosis simvastatin (80 og 160 mg) hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

I denne undersøgelse blev 12 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi randomiseret til simvastatin 40 mg administreret som en enkelt dosis eller 80 mg/dag (i 3 doser) efter en diæt/placeboindkøringsfase på 4 uger. Otte patienter var randomiseret til simvastatin 80 mg/dag og 4 patienter til 40 mg/dag. Efter 9 ugers behandling fik de patienter, der startede med at modtage simvastatin 80 mg/dag, deres dosis forøget til 160 mg/dag (givet som 3 delte doser) i yderligere 9 uger, mens de patienter, der startede med simvastatin 40 mg om aftenen, modtog 40 mg givet i 3 delte doser.

Det primære mål var at evaluere den LDL-kolesterolsænkende effekt af simvastatin ved doser på 80 og 160 mg/dag hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, og det sekundære mål var at bestemme sikkerhedsprofilen på kort sigt af simvastatin ved doser på 80 og 160 mg/dag hos denne patientpopulation.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi var defineret ved et LDL-kolesterolniveau ≥ 500 mg/dl og tilstedeværelsen af mindst 2 af følgende: sene-xanthoma, begge forældre med en diagnose af familiær hyperkolesterolæmi eller en LDL-receptor genotype indikerende tilstedeværelsen af en mutation i begge LDL-receptor gener. Tolv patienter i alderen mellem 13 og 40 år var rekrutteret.

Med hensyn til effekt blev total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, Lp(a), apolipoprotein B og E vurderet. Der blev foretaget evaluering af kliniske og laboratiemæssige hændelser (AEer), vitale funktioner samt rutinemæssige laboratoriesikkerhedstest. Der blev udført prædefinerede "limits of change" -analyser for følgende laboratorietest: alkalisk fosfatase, total bilirubin, hæmatokrit, hæmoglobin, neutrofiler, blodpladetal, serumkreatinin, serumglukose, serumurinsyre og WBC-tal.

Der blev fundet en middel ændring fra basislinjen på -24,6 % og -30,6 % ved doserne på henholdsvis 80 mg og 160 mg for LDL-kolesterol, en middel ændring på henholdsvis -23,0 % og -28,8 % i total-kolesterol, og en middel ændring på henholdsvis +7,4 % og +4,7 % i HDL-kolesterol ved 80 mg og 160 mg (se tabel 3).

Tabel 3. Middel ændring (%) fra basislinjen (SD)

	LDL-c (mg/dl)	Total-c (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg/dag (1 dosis)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6)	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg/dag (3 doser)	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)
80 mg/dag (3 doser)	-24,6 (18,9)	-23,0 (16,7)	7,4 (18,2)	-18,5 (22,5)
160 mg/dag (3 doser)	-30,6 (20,0)	-28,8 (17,7)	4,7 (16,3)	-24,5 (13,9)

Der var intet tilfælde af myopati, og der blev ikke observeret nogen ensartet effekt på middel CK niveauerne i undersøgelsesgruppen. Hvad angik leveren, udviklede ingen patienter stigninger i ALT eller AST, der var større end 3 gange ULN.

På trods af det lille antal patienter, der er medtaget i denne undersøgelse, er rapportøren af den overbevisning, at denne indikation kunne være acceptabel, da homozygot familiær hyperkolesterolæmi er en meget sjælden tilstand, og da det er en sygdom, der er svær at behandle, idet patienterne kun udtrykker lidt eller ingen LDL-receptoraktivitet og derfor er resistente over for effekterne af terapeutiske diæter og de fleste kolesterolsænkende lægemidler. Den nuværende

accepterede behandling består af modificerede former for plasmaferese, der selektivt fjerner VLDL og LDL fra plasmaet.

- **Primær og sekundær forebyggelse af kardiovaskulære hændelser**

Indikationen for sekundær forebyggelse var først baseret på undersøgelse 4S, der var udformet til at evaluere effekten af kolesterolnedsættelse med simvastatin på mortalitet og morbiditet hos patienter med koronar hjertesygdom (CHD). 4.444 patienter med angina pectoris eller tidligere myokardieinfarkt og hypercholesterolæmi på en lipidsænkende diæt blev randomiseret til en dobbeltblind behandling med simvastatin eller placebo og fulgt op i gennemsnitlig 5,4 år. I undersøgelsen udforskede man a) effekten af simvastatin på mortalitet, b) effekten af simvastatin på større koronare hændelser og c) effekten af simvastatin på en hvilken som helst koronar hændelse.

Dette er en stor og veludført undersøgelse, der løb over mange år, og som giver tilstrækkelige data til at bekræfte fordelene ved simvastatin til reduktion af kliniske hændelser i den sekundære forebyggelse hos hypercholesterolæmipopulationen.

En anden og nyere undersøgelse, The Heart Protection Study (HPS), støtter indikationen for primær forebyggelse. Målet med denne kliniske undersøgelse med over 20.000 deltagere i alderen 40 – 80 år var at fastslå, hvorvidt behandling med statiner er gavnlig til folk, som har stor risiko for kardiovaskulær sygdom (CVD), men som har gennemsnitlige til lave niveauer af total-kolesterol og LDL-kolesterol.

Højrisikopatienter (defineret som patienter, der tidligere har haft koronar hjertesygdom, diabetes, slagtilfælde eller perifer vaskulær sygdom) blev behandlet med simvastatin (40 mg daglig), antioxidant-vitaminer (20 mg beta-karoten, 250 mg C vitamin og 600 mg E vitamin daglig) eller placebo i et 2 × 2 faktorielt design.

De primære resultater var dødsfald af alle årsager, dødsfald af koronar hjertesygdom og dødsfald af andre årsager. Sekundære endepunkter omfattede effekten på specifikke non-koronare årsager til dødsfald, større koronare hændelser og større vaskulære hændelser, fatale og ikke fatale slagtilfælde. Andre sekundære analyser omfattede effekten på større koronare hændelser (MCE) og på større vaskulære hændelser (MVE) i forskelle underkategorier af tidligere sygdom og i andre større underkategorier, bestemt ved indtræden i undersøgelsen.

20.536 patienter blev randomiseret i denne undersøgelse. Cirka to tredjedele af patientpopulationen havde CHD med eller uden non-koronar okklusiv vaskulær sygdom, diabetes eller hypertension. Næsten 4.000 patienter havde diabetes uden CHD. En fjerdedel af patienterne var kvinder, og gennemsnitsalderen af hele undersøgelsespopulationen ved basislinjen var 64 år, hvoraf 5.806 patienter var 70 år eller ældre.

Vitaminerne havde ingen målbar effekt på de kliniske resultater, og de havde heller ingen indvirkning på risikoreduktionerne, som lignede hinanden med eller uden vitaminer. Derfor blev analyserne udført i hele populationen.

Primært endepunkt: I løbet af 5 års opfølgning døde 12,9 % af de patienter, der fik simvastatin, og 14,7 % af de patienter der fik placebo ($p=0,0003$). Dette svarer til en absolut risikoreduktion på 1,8 %. Denne reduktion kan hovedsagelig tilskrives reduktion i hyppighed af koronare dødsfald (absolut risikoreduktion på 1,2 %) og dødsfald af andre vaskulære årsager (absolut risikoreduktion på 0,3 %).

Sekundære endepunkter: Analysen af sekundære endepunkter indikerer, at simvastatin blev associeret med reduktion i forekomsten af ikke-fatal myokardieinfarkt (absolut risikoreduktion på 2,1 %), slagtilfælde (absolut risikoreduktion på 1,4 %) og revaskularisering (absolut risikoreduktion på 2,56 %).

De observerede risikoreduktioner med simvastatin var signifikante for de sekundære sammenligningsendepunkter MVE og MCE inden for alle større prædefinerede undergrupper,

inklusive patienter med diabetes, perifer vaskulær sygdom eller cerebrovaskulær sygdom. Inden for alle tre af disse undergrupper med tidligere sygdom var effekten af simvastatin på MVE og MCE signifikant med eller uden inddragelse af patienter, som også havde kendt CHD.

I HPS-undersøgelsen lignede sikkerhedsprofilen af simvastatin og placebo hinanden. Der var en lille forekomst af myopati (defineret som serumkreatininkinase-niveauer, der 10 gange overskred den øvre grænse for normalværdi), som kun forekom hos 11 simvastatin-behandlede patienter og 6 placebo-behandlede patienter. Der var ingen indlysende bekymringer vedrørende sikkerheden hos patienter med lave LDL-kolesterolniveauer (< 3 mmol/l) ved basislinjen, hos hvem de gennemsnitlige LDL-kolesterolniveauer i løbet af undersøgelsen var 1,8 mmol/l i den simvastatin-behandlede gruppe og 2,7 mmol/l i den gruppe, der modtog placebo. Sammenhængen mellem lave niveauer af total-kolesterol og øget hyppighed af hjerneblødning, som blev fundet i undersøgelsen (Iso et al. 1989), er ikke blevet bekræftet af HPS.

Alle indikationerne, som er behandlet ovenfor, er omfattet af den nye harmoniserede tekst vedrørende indikationer, der er godkendt af CPMP.

Efter vurderingen af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evalueringen af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zocord anses følgende som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer:

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypercholesterolæmi

Behandling af primær hypercholesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi som et supplement til diæt, når respons på diæt og andre ikke-farmakologiske foranstaltninger (f.eks. motion og vægttab) er utilstrækkelig.

Behandling af homozygot familiær hypercholesterolæmi som et supplement til diæt og andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL-aferease), eller hvis sådanne behandlinger ikke er hensigtsmæssige.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos patienter med manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller diabetes mellitus med enten normale eller forhøjede kolesterolniveauer som et supplement til korrektion af andre risikofaktorer og anden hjertebehandling (se afsnit 5.1).

Afsnit 4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Medlemsstaterne har godkendt forskellige startdoser og daglige doser. I nogle af de godkendte produktresuméer var den maksimale daglige dosis ikke specificeret.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om videnskabeligt at dokumentere de divergerende oplysninger fra de forskellige medlemsstater og begrunde en foreslået fællestekst især med hensyn til daglig terapeutisk dosisområde.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og en evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelse af Zocord anses følgende som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosisområdet er 5-80 mg/dag givet peroralt som en enkelt dosis om aftenen. Dosisjustering bør, om nødvendigt, ske med tidsintervaller på ikke mindre end 4 uger til maksimalt 80 mg/dag givet som en enkelt dosis om aftenen. 80 mg dosen anbefales kun til patienter med svær hypercholesterolæmi og høj risiko for kardiovaskulære komplikationer.

Hypercholesterolæmi

Patienten bør sættes på en kolesterolsænkende standarddiæt og bør fortsætte på denne diæt under behandlingen med < Zocord >. Den sædvanlige initialdosis er 10-20 mg/dag givet som en enkelt dosis om aftenen. Patienter, som kræver en stor reduktion i LDL-C (mere end 45%), kan starte med 20-40 mg/dag givet som en enkelt dosis om aftenen. Dosisjusteringer bør, om nødvendigt, foretages som specificeret ovenfor.

Homozygot familiær hypercholesterolæmi

Baseret på resultaterne fra en kontrolleret klinisk undersøgelse er den anbefalede dosering af < Zocord > 40 mg/dag om aftenen eller 80 mg/dag i 3 delte doser på 20 mg, 20 mg og en aftendosis på 40 mg. < Zocord > bør anvendes som et supplement til andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL-aferease) hos disse patienter, eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

Den normale dosis af < Zocord > er 20 til 40 mg/dag givet som en enkelt dosis om aftenen til patienter med høj risiko for koronar hjertesygdom (CHD med eller uden hyperlipidæmi). Medicinbehandlingen kan påbegyndes samtidig med diæt og motion. Dosisjusteringer bør, om nødvendig, foretaget som specificeret ovenfor.

Samtidig behandling

< Zocord > er effektiv alene eller i kombination med galdesyrebindende lægemidler. Dosering bør ske enten > 2 timer inden eller > 4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel.

Hos patienter, der tager cyclosporin, gemfibrozil, andre fibrater (bortset fra fenofibrat) eller lipidsænkende doser (≥ 1 g/dag) af niacin samtidig med < Zocord >, bør dosen af < Zocord > ikke overstige 10 mg/dag. Hos patienter, der tager amiodarone eller verapamil samtidigt med < Zocord >, bør dosen af < Zocord > ikke overstige 20 mg/dag. (Se afsnit 4.4 og 4.5.)

Dosering til patienter med nyreinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at ændre doseringen hos patienter med moderat nyreinsufficiens. Hos patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin clearance < 30 ml/min) bør doseringer over 10 mg/dag kun gives efter nøje overvejelse, og hvis det anses for nødvendigt, skal det implementeres med forsigtighed.

Anvendelse til ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Anvendelse til børn og unge

Effekt og sikkerhed vedrørende anvendelse til børn er ikke blevet fastslået. Derfor anbefales < Zocord > ikke til pædiatrisk brug.

- Sikkerhed

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og videnskabeligt begrunde en fælles tekst for hele EU, da teksten om kontraindikationer i væsentlig grad blev anset for at være forskellig i medlemsstaterne, især med hensyn til anvendelse til patienter med:

- porfyri,
- myopati,
- samtidig brug af andre lægemidler, der udviste interaktion med simvastatin
- biliær cirrose,
- sekundær hypercholesterolæmi (hypothyroidisme, nefrotisk syndrom).

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zocord er følgende blevet valgt som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.3 Kontraindikationer. Teksten i det harmoniserede produktresumé afviger ikke så meget fra de aktuelt godkendte produktresuméer, at det vil medføre væsentlig ændring af klinisk praksis.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for simvastatin eller et eller flere af indholdsstofferne
- Aktiv leversygdom eller persisterende forhøjelser af serumtransaminaser af ukendt årsag
- Graviditet og amning (se afsnit 4.6)
- Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteasehæmmere, erythromycin, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) (se afsnit 4.5).

Afsnit 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zocord er den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen blevet godkendt (se bilag III). Teksten i det harmoniserede produktresumé afviger ikke så meget fra de aktuelt godkendte produktresuméer, at det vil medføre væsentlig ændring af klinisk praksis.

Alle øvrige afsnit i produktresuméet er harmoniseret som følge af proceduren for indbragte sager (med undtagelse af nedenstående afsnit om administrative forhold).

Endelig var CPMP af den opfattelse, at alle præsentationsformer kan være gavnlige til behandling af patienter til de godkendte indikationer.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET/ERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Indbringelsen af sagen havde til formål at harmonisere produktresuméet.
- Produktresuméet, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige debat i udvalget -

har CPMP anbefalet, at markedsføringstilladelsen ændres. Produktresuméet fremgår af bilag III til denne udtalelse for Zocord og tilknyttede navne (se bilag I). Forskellene, som var identificeret på tidspunktet for indbringelsen af sagen, er afklaret.

BILAG III

PRODUKTRESUME

**BEMÆRK: DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS
BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG
PÅ DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF
EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zocord 5 mg, filmovertukne tabletter.
Zocord 10 mg, filmovertukne tabletter.
Zocord 20 mg, filmovertukne tabletter.
Zocord 40 mg, filmovertukne tabletter.
Zocord 80 mg, filmovertukne tabletter.

[Implementeres nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg simvastatin.
Hver tablet indeholder 10 mg simvastatin.
Hver tablet indeholder 20 mg simvastatin.
Hver tablet indeholder 40 mg simvastatin.
Hver tablet indeholder 80 mg simvastatin.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukne tabletter.

[”<farve> farvede, <form> formede filmovertukne tabletter mærket "<[Implementeres nationalt] udseende på begge sider>" indeholder <styrke> mg simvastatin”]

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi, som supplement til diætbehandling, når respons på diæt og anden non-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) er utilstrækkelig.

Behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til diætbehandling og anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-afærese), eller hvis sådan behandling ikke er hensigtsmæssig.

Kardiovaskulær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygelighed hos patienter med manifest atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller diabetes mellitus, med enten normale eller forøgede kolesterolniveauer, som supplement til reduktion af andre risikofaktorer og anden kardioprotektiv behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosisområdet er 5-80 mg/dag indgivet oralt som enkeltdosis om aftenen. Eventuelle dosisjusteringer bør foretages med mindst 4 ugers mellemrum. Der bør maksimalt gives 80 mg/dag, indgivet som enkeltdosis om aftenen. 80 mg dosen anbefales kun til patienter med alvorlig hyperkolesterolæmi og høj risiko for kardiovaskulære komplikationer.

Hyperkolesterolæmi

Patienten bør sættes på standard, kolesterolsænkende diæt og bør fortsætte med denne diæt under behandlingen med <Zocord>. Startdosis er sædvanligvis 10-20 mg/dag indgivet som enkeltdosis om aftenen. Patienter, der har behov for stor reduktion af LDL-kolesterol (mere end 45 %), kan starte på 20-40 mg/dag indgivet som enkeltdosis om aftenen. Eventuelle dosisjusteringer bør foretages som angivet ovenfor.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Baseret på resultaterne fra et kontrolleret klinisk studie er den anbefalede dosis <Zocord> 40 mg/dag om aftenen eller 80 mg/dag fordelt på 3 doser på henholdsvis 20 mg, 20 mg og en dosi om aftenen på 40 mg. <Zocord> bør anvendes som supplement til andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL-afærese) hos disse patienter eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

Kardiovaskulær forebyggelse

Dosis er sædvanligvis <Zocord> 20 til 40 mg/dag indgivet som enkeltdosis om aftenen hos patienter med høj risiko for koronar hjertesygdom (CHD med eller uden hyperlipidæmi). Medicinsk behandling kan initieres samtidigt med diæt og motion. Eventuelle dosisjusteringer bør foretages som angivet ovenfor.

Samtidig behandling

<Zocord> er effektivt alene eller kombineret med galdehyrebindinge lægemidler. Dosering bør foretages enten >2 timer før eller >4 timer efter indgivelse af et galdehyrebindinge lægemiddel.

Hos patienter i samtidig behandling med ciclosporin, gemfibrozil, andre fibrater (undtagen fenofibrat) eller lipidsænkende doser (≥ 1 g/dag) af niacin samtidigt med <Zocord>, bør dosis af <Zocord> ikke overstige 10 mg/dag. Hos patienter, der tager amiodaron eller verapamil samtidigt med <Zocord>, bør dosis ikke overstige 20 mg/dag. (Se pkt. 4.4 og 4.5).

Dosering ved nyreinsufficiens

Ændringer i dosering er som regel ikke nødvendig hos patienter med moderat nyreinsufficiens. Hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (creatinin clearance < 30 ml/min) bør doser over 10 mg/dag overvejes omhyggeligt, og om nødvendigt initieres forsigtigt.

Anvendelse til ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Anvendelse til børn og yngre personer

<Zocord> bør ikke anvendes til børn, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt hos børn.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for simvastatin eller et eller flere af hjælpestofferne
- Aktiv leversygdom eller uforklarlige transaminaseforhøjelser
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Samtidig indgivelse af potente CYP3A4 hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, HIV proteasehæmmere, erythromycin, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myopati/rhabdomyolyse

Som andre HMG-CoA reduktasehæmmere, forårsager Simvastatin ind imellem myopati, der manifesterer sig som muskelsmerter, ømhed eller muskelsvaghed med kreatininkinase (CK) over ti gange den øvre normalgrænse (ULN). Myopati tager sommetider form af rhabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobinuri. Der er i meget sjældne tilfælde set dødsfald. Risikoen for myopati øges af høje koncentrationer af HMG-CoA reduktasehæmmeraktivitet i plasma.

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse er dosisrelateret. Incidensen i kliniske undersøgelser, hvor patienterne blev omhyggeligt monitoreret og visse interagerende lægemidler blev udelukket, har været cirka 0,03 % ved 20 mg, 0,08 % ved 40 mg og 0,4 % ved 80 mg.

Kreatininkinase måling

Kreatininkinase (CK) bør ikke måles efter anstrengende motion eller ved tilstedeværelsen af eventuelle andre tilsyneladende årsager til forøgelse af CK, da dette vil vanskeliggøre værdifortolkningen. Hvis CK niveauerne er signifikant forhøjede ved baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), bør disse niveauer kontrolleres igen senest 5-7 dage senere for at bekræfte resultaterne.

Før behandling

Når behandling med simvastatin påbegyndes, eller dosis af simvastatin øges, skal alle patienter informeres om risikoen for myopati og instrueres i straks at rapportere alle uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed.

Forsigtighed bør udvises hos patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. For at etablere en referenceværdi for baseline bør CK niveauet måles før behandlingsstart i følgende situationer:

- Ældre (> 70 år)
- Nyresvækkelse
- Ukontrolleret hypothyroidisme
- Personlig eller familiær historie med arvelige muskulære lidelser
- Tidligere historie med muskulær toksicitet med statin eller fibrat
- Alkoholmisbrug

I sådanne situationer skal risikoen ved behandlingen overvejes i relation til den mulige gavn for patienten, og klinisk monitorering anbefales. Hvis en patient tidligere har oplevet en muskellidelse på en fibrat eller en statin, bør behandling med et andet medlem af samme klasse kun initieres med forsigtighed. Hvis CK niveauerne er signifikant forhøjede ved baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), bør behandling ikke initieres.

Under behandlingen

Hvis muskelsmerter, svaghed eller kramper opstår mens patienten er i behandling med et statin, skal CK niveauerne måles. Hvis disse niveauer viser sig at være signifikant forhøjede ($> 5 \times \text{ULN}$), uden forudgående hård motion, bør behandlingen stoppes. Hvis de muskulære symptomer er alvorlige og dagligt forårsager ubehag, selvom CK niveauerne er $< 5 \times \text{ULN}$, bør ophør af behandlingen overvejes. Hvis der er mistanke om myopati af andre årsager, skal behandlingen afbrydes.

Hvis symptomerne forsvinder og CK niveauerne bliver normale igen, kan re-initiering af statin eller initiering af en alternativ statin overvejes med laveste dosis og med omhyggelig monitorering.

Behandling med simvastatin bør afbrydes midlertidigt få dage før en større operation, og såfremt større medicinske eller kirurgiske hændelser indtræder.

Forholdsregler til reduktion af risiko for myopati forårsaget af lægemiddelinteraktioner (se også pkt. 4.5)

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges signifikant ved samtidig brug af simvastatin med potente hæmmere af CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV proteasehæmmere, nefazodon) samt gemfibrozil og ciclosporin (se pkt. 4.2).

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges også ved samtidig brug af andre fibrater, lipidsænkende doser (≥ 1 g/dag) niacin eller ved samtidig brug af amiodaron eller verapamil med højere doser af simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.5). Der er også en let forøget risiko, når diltiazem anvendes sammen med simvastatin 80 mg.

Som følge heraf, med henblik på CYP3A4 hæmmere, er brugen af simvastatin samtidigt med itraconazol, ketoconazol, HIV proteasehæmmere, erythromycin, clarithromycin, telithromycin og nefazodon kontraindikeret (se pkt. 4.3 og 4.5). Hvis behandling med itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin eller telithromycin ikke kan undgås, skal simvastatin afbrydes under behandlingsforløbet. Desuden bør der udvises forsigtighed, når simvastatin kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4 hæmmere: ciclosporin, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice og simvastatin bør undgås.

Simvastatindosis må ikke overstige 10 mg dagligt hos patienter, der samtidigt behandles med ciclosporin, gemfibrozil eller lipidsænkende doser (≥ 1 g/dag) af niacin. Samtidig brug af simvastatin og gemfibrozil bør undgås, med mindre det er sandsynligt, at fordelene opvejer den forøgede risiko ved denne kombination af lægemidler. Fordelene ved den samtidige brug af simvastatin 10 mg daglig og andre fibrater (med undtagelse af fenofibrat), niacin eller ciclosporin bør nøje opvejes mod de potentielle risici ved disse kombinationer. (Se pkt. 4.2 og 4.5).

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af fenofibrat med simvastatin, da begge stoffer kan forårsage myopati hver for sig.

Den samtidige brug af simvastatin i doser højere en 20 mg daglig sammen med amiodaron eller verapamil bør undgås med mindre de kliniske fordele opvejer den forøgede risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.5).

Leverpåvirkning

I kliniske undersøgelser har man hos nogle få voksne patienter behandlet med simvastatin set vedvarende stigninger (op til $> 3 \times \text{ULN}$) i serumtransaminaser. Når simvastatinbehandlingen blev afbrudt eller seponeret hos disse patienter, faldt transaminaseniveauerne sædvanligvis langsomt til samme niveau som før behandlingen.

Det anbefales at udføre leverfunktionsprøver før behandlingen påbegyndes, and derefter når det er klinisk indikeret. Patienter titreret til 80 mg dosis bør have yderligere en test før titreringen, 3 måneder efter titrering op til 80 mg dosis, og periodisk derefter (f.eks. halvårligt) det første behandlingsår. Særlig opmærksomhed skal udvises over for patienter, der udvikler forhøjede serumtransaminaseniveauer, og hos disse patienter bør målinger gentages med det samme og derefter foretages hyppigere. Hvis transaminaseniveauerne viser tegn på progression, specielt hvis de stiger til $3 \times \text{ULN}$ og er vedvarende, bør behandlingen afbrydes.

Produktet bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der indtager store mængder alkohol.

Som ved andre lipidsænkende stoffer er der fundet moderate ($< 3 \times \text{ULN}$) stigninger af serumtransaminase efter behandling med simvastatin. Disse forandringer viste sig hurtigt efter påbegyndelse af behandlingen med simvastatin, var ofte forbigående, og var ikke ledsaget af symptomer, og afbrydelse af behandlingen var ikke påkrævet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Interaktioner med lipidsænkende lægemidler, der kan forårsage myopati, når det gives alene
Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, forøges ved samtidig indgivelse af fibrater og niacin (nikotinsyre) (≥ 1 g/dag). Desuden er der farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, hvilket resulterer i forhøjede simvastatin plasmaniveauer (se nedenfor under *Farmakokinetiske interaktioner* samt pkt. 4.2 og 4.4). Når simvastatin og fenofibrat gives samtidig, er der ikke tegn på, at risikoen for myopati overstiger summen af risici for de enkelte stoffer. Hvad angår andre fibrater, er der ikke tilstrækkelige data tilgængelige med henblik på pharmacovigilance og farmakokinetiske data.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers påvirkning af simvastatin

Interaktioner med CYP3A4

Simvastatin er et substrat af cytokrom P450 3A4. Potente hæmmere af cytokrom P450 3A4 forøger risikoen for myopati og rhabdomyolyse ved at øge koncentrationen af HMG-CoA reduktasehæmmeraktivitet i plasma i forbindelse med simvastatinbehandling. Disse hæmmere omfatter itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV proteasehæmmere og nefazodon. Samtidig indgivelse af itraconazol resulterede i mere end en 10 gang forøgelse i optagelsen af simvastatinsyre (den aktive β -hydroxysyre metabolit). Telithromycin forårsagede en 11 gang forøgelse i optagelsen af simvastatinsyre.

Derfor er kombination med itraconazol, ketoconazol, HIV proteasehæmmere, erythromycin, clarithromycin, telithromycin and nefazodon kontraindikeret. Hvis behandling med itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin eller telithromycin er uundgåelig, skal behandling med simvastatin indstilles under dette behandlingsforløb. Der bør udvises forsigtighed, når simvastatin gives samtidigt med visse andre mindre potente CYP3A4 hæmmere: ciclosporin, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ciclosporin

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse forøges ved samtidig indgivelse af ciclosporin, især sammen med højere doser simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.4). Derfor bør simvastatin dosis ikke overstige 10 mg daglig for patienter, der samtidig får ciclosporin. Selvom mekanismen ikke er helt forstået, øger ciclosporin simvastatinsyrens AUC, delvist, formodentlig, på grund af CYP3A4 hæmningen.

Gemfibrozil

Gemfibrozil forøger AUC af simvastatinsyre 1,9 gange muligvis på grund af hæmning af glukoroniseringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amiodaron og verapamil

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse forøges ved samtidig indgivelse af amiodaron eller verapamil med højere doser end simvastatin (se pkt. 4.4). I en igangværende klinisk undersøgelse er der blevet rapporteret myopati hos 6 % af de patienter, der får simvastatin 80 mg og amiodaron.

En analyse af de tilgængelige kliniske undersøgelser viste en incidens på ca. 1 % for myopati hos patienter, der får simvastatin 40 mg eller 80 mg og verapamil. I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig indgivelse af verapamil i en 2,3 gang forøgelse i optagelse af simvastatinsyre, delvist, formodentlig, på grund af CYP3A4 hæmningen. Derfor bør simvastatin dosis ikke overstige 20 mg dagligt for patienter, der samtidig får amiodaron eller verapamil, med mindre den kliniske fordel opvejer den forøgede risiko for myopati og rhabdomyolyse.

Diltiazem

En analyse af de tilgængelige kliniske undersøgelser viste en incidens på 1 % for myopati hos patienter, der får simvastatin 80 mg og diltiazem. Risikoen for myopati hos patienter, der får simvastatin 40 mg forøgedes ikke ved samtidig indgivelse af diltiazem (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk undersøgelse forårsagede samtidig indgivelse af diltiazem en 2,7 gang forøgelse i optagelsen af simvastatinsyre, formodentlig på grund af CYP3A4 hæmningen. Derfor bør simvastatin

dosis ikke overstige 40 mg dagligt for patienter, der samtidig får diltiazem, med mindre den kliniske fordel kan opveje den forøgede risiko for myopati og rhabdomyolyse.

Grapefrugtjuice

Grapefrugtjuice hæmmer cytochrom P450 3A4. Samtidig indtagelse af store mængder (over 1 liter dagligt) grapefrugtjuice og simvastatin resulterede i en 7 gange forøgelse i optagelsen af simvastatinsyre. Indtagelse af 240 ml grapefrugtjuice om morgenen og simvastatin om aftenen medførte også en 1,9 gang forøgelse. Indtagelse af grapefrugtjuice under behandling med simvastatin bør derfor undgås.

Orale antikoagulantia

I to kliniske undersøgelser, den ene med normale frivillige og den anden med hyperkolesterolemipatienter, gav simvastatin 20-40 mg dagligt en beskeden øgning i effekt af coumarin antikoagulantia: protrombintiden, rapporteret som International Normalized Ratio (INR), forøgedes fra en baseline på henholdsvis 1,7 til 1,8 og fra 2,6 til 3,4 i undersøgelsen med frivillige og patientundersøgelsen. Meget sjældne tilfælde af forhøjet INR er rapporteret. Hos patienter, der får coumarin antikoagulantia, bør protrombintiden måles, før behandling med simvastatin påbegyndes og følges regelmæssigt i den tidlige del af behandlingsforløbet for at sikre, at der ikke sker signifikant ændring i protrombintiden. Når der er påvist stabil protrombintid, kan protrombintiden monitoreres med intervaller, der sædvanligvis anbefales for patienter i behandling med coumarin antikoagulantia. Hvis simvastatindosis ændres eller afbrydes, bør proceduren gentages. Simvastatinbehandling har ikke været associeret med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.

Simvastatins effekt på andre lægemidlers farmakokinetik

Simvastatin har ikke en hæmmende effekt på cytochrom P450 3A4. Derfor forventes simvastatin ikke at påvirke plasmakoncentrationen i substanser metaboliseret via cytochrom P450 3A4.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

<Zocord> er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Sikkerheden hos gravide kvinder er ikke undersøgt. Der er ikke udført kliniske undersøgelser med simvastatin hos gravide kvinder. Der har været sjældne rapporteringer om kongenitte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA reductasehæmmere. I en analyse af cirka 200 prospektivt fulgte graviditeter, hvor der i første trimester blev behandlet med <Zocord> eller anden nært beslægtet HMG-CoA reductasehæmmer, var incidensen af kongenitte anomalier dog sammenlignelig med incidensen hos befolkningen i almindelighed. Antallet af graviditeter var statistisk tilstrækkeligt til at udelukke en øgning i kongenitte anomalier på 2,5 gang eller mere i forhold til den generelle incidens.

Selvom der ikke er tegn på, at incidensen af kongenitte anomalier hos børn født af patienter, der tager <Zocord> eller anden nært beslægtet HMG-CoA reductasehæmmer, afviger fra incidensen i befolkningen i almindelighed, kan maternal behandling med <Zocord> reducere føtalniveauerne af mevalonat, som er et forstadium i kolesterol-biosyntesen. Arteriosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis skulle seponering af lipidsænkende lægemidler under graviditeten kun have ringe indflydelse på den risiko, der på langt sigt er forbundet med primær hyperkolesterolæmi. Af disse grunde bør <Zocord> ikke gives til gravide kvinder, kvinder der forsøger at blive gravide, eller kvinder der tror, de er gravide. Behandling med <Zocord> bør suspenderes under graviditeten, eller indtil det er fastslået, at kvinden ikke er gravid. (Se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om simvastatin eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælk, og da der er potentiel risiko for alvorlige bivirkninger, bør kvinder der tager <Zocord> ikke amme deres børn (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

<Zocord> har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.>
Der skal dog tages højde for, når man kører bil eller betjener maskiner, at der har været rapporteret sjældne tilfælde af svimmelhed efter markedsføringen.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheden af følgende bivirkninger, som er blevet rapporteret under de kliniske studier og/eller efter markedsføringen, er kategoriseret på grundlag af en vurdering af incidenshyppighed i store, langvarige, placebokontrollerede kliniske undersøgelser inklusive HPS og 4S med henholdsvis 20.536 og 4.444 patienter (se pkt. 5.1). Med henblik på HPS blev kun alvorlige bivirkninger registreret så som myalgia, forhøjede transaminaser i serum og CK. Med henblik på 4S blev alle nedenfor nævnte bivirkninger registreret. Hvis incidenshyppigheden for simvastatin var mindre end eller sammenlignelig med placebo i disse undersøgelser, og der var spontane rapporter om rimeligt sammenlignelige årsagssammenhænge, kategoriseret disse bivirkninger som "sjældne". I HPS (se pkt. 5.1), hvori 20.536 patienter blev behandlet med enten <Zocord> 40 mg/dag (n = 10.269) eller placebo (n = 10.267), var sikkerhedsprofilerne sammenlignelige mellem patienter behandlet med <Zocord> 40 mg og patienter behandlet med placebo over undersøgelsens gennemsnitlige 5 år. Antal behandlingsstop på grund af bivirkninger var sammenlignelige (4,8 % af patienterne behandlet med <Zocord> 40 mg sammenlignet med 5,1 % af patienterne behandlet med placebo). Incidensen af myopati var 0,1 % for patienter behandlet med <Zocord> 40 mg. Forhøjede transaminaser (3 x ULN bekræftet ved gentagen test) forekom hos 0,21 % (n = 21) af patienterne behandlet med <Zocord> 40 mg sammenlignet med 0,09 % (n = 9) af patienterne behandlet med placebo.

Hyppigheden af bivirkninger er angivet i følgende rækkefølge: Meget almindelig (> 1/10), Almindelig ($\geq$ 1/100), < 1/10), Ikke almindelig ($\geq$ 1/1000, < 1/100), Sjælden ($\geq$ 1/10.000, < 1/1000), Meget sjælden (< 1/10.000) inklusive enkeltstående rapporter.

Sygdomme i blod- og lymfesystem:

Sjælden: anæmi

Sygdomme i nervesystemet:

Sjældne: hovedpine, paræstesier, svimmelhed, perifer neuropati

Gastrointestinale lidelser:

Sjældne: obstation, abdominal smerte, flatulens, dyspepsi, diarré, kvalme, opkastning, pankreatitis

Sygdomme i lever og galdeveje:

Sjældent: hepatitis/gulsot

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Sjældne: udslæt, pruritus, alopecia

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv:

Sjældne: myopati, rhabdomyolyse (se pkt. 4.4), myalgi, muskelkramper

Almindelige lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet:

Sjældent: asteni.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af muligt hypersensitivitetssyndrom. Dette har inkluderet nogle af følgende elementer: angioødem, lupus-lignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vaskulitis, trombocytopeni, eosinofili, ESR- forhøjelse, arthritis og arthralgi, urticaria, fotosensitivitet, feber, rødme, dyspnø og utilpashed.

Undersøgelser:

Sjældne: stigning i serumtransaminaser (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase) (se pkt. 4.4 *Leverpåvirkning*), forhøjet alkalisk fosfatase; stigning i serum CK niveauer (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er til dato kun rapporteret få tilfælde af overdosering; Den højeste dosis var 3,6 g. alle patienter kom sig uden følgevirkninger. Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering. I dette tilfælde bør der tages symptomatiske og afhjælpende forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: HMG-CoA reductasehæmmer
ATC-kode: C10A A01

Simvastatin, som er en inaktiv lakton, hydrolyseres i leveren efter oral indgivelse til den tilsvarende aktive β -hydroxysyre form, som har en potent aktivitet i hæmningen af HMG-CoA reductase (3 hydroxy – 3 methylglutaryl CoA reductase). Dette enzym katalyserer omdannelsen af HMG-CoA til mevalonat, et tidligt og hastighedsbegrænsende trin i kolesterols biosyntese.

<Zocord> har vist sig at reducere både normale og forhøjede LDL-C koncentrationer. LDL er dannet af et meget low-density protein (VLDL) og kataboliseres overvejende af den højaffinitive LDL receptor. Mekanismen i den LDL-sænkende effekt af <Zocord> kan indebære både reduktion af VLDL-kolesterol (VLDL-C) koncentrationen og induktion af LDL receptoren, hvilket kan føre til reduceret produktion og forøget katabolisme af LDL-C. Apolipoprotein B falder også markant under behandling med <Zocord>. Endvidere forøger <Zocord> HDL-C moderat og reducerer plasma TG. Som et resultat af disse forandringer reduceres totalcholesterol til HDL-C og LDL - til HDL-C.

Høj risiko for koronar hjertesygdom (CHD) eller eksisterende koronar hjertesygdom
I Heart Protection Study (HPS) blev effekten af behandling med <Zocord> vurderet hos 20.356 patienter (i alderen 40-80 år) med eller uden hyperlipidæmi, og med koronar hjertesygdom, andre okklusive arterielle sygdomme eller diabetes mellitus. I dette studie blev 10.269 patienter behandlet med <Zocord> 40 mg/dag, og 10.267 patienter blev behandlet med placebo i en gennemsnitlig periode på 5 år. Ved baseline havde 6.793 patienter (33 %) LDL-C niveauer under 116 mg/dL; 5.063 patienter (25 %) havde niveauer mellem 116 mg/dl og 135 mg/dl; og 8.680 patienter (42 %) havde niveauer højere end 135 mg/dl.

Behandling med <Zocord> 40 mg/dag, sammenlignet med placebo, reducerede signifikant risikoen for mortalitet af enhver årsag (1328 [12,9 %] for simvastatinbehandlede patienter mod 1507 [14,7 %] for patienter, der havde fået placebo; $p = 0,0003$) på grund af 18 % reduktion i den koronare dødelighedsprocent (587 [5,7 %] mod 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolut risikoreduktion på 1,2 %). Nedgangen i non-vaskulære dødsfald nåede ikke statistisk signifikans. <Zocord> nedsatte også risikoen for større koronare hændelser (et samlet resultat bestående af non-fatal MI eller CHD død) med 27 % ($p < 0,0001$). <Zocord> reducerede behovet for at gennemgå koronare revaskulariseringsprocedurer (inklusive koronar arterie by-pass operation eller perkutan transluminal koronar angioplastik) og perifere og andre ikke-koronare revaskulariseringsprocedurer med henholdsvis 30 % ($p > 0,0001$) og 16 % ($p = 0,0006$). <Zocord> reducerede risikoen for slagtilfælde med 25 % ($p < 0,0001$), hvilket skyldes en 30 % reduktion i antallet af iskæmiske slagtilfælde ($p < 0,0001$). Inden for gruppen af patienter med diabetes reducerede <Zocord> endvidere risikoen for at udvikle makrovaskulære komplikationer, inklusive perifere revaskulariseringsprocedurer (operation eller angioplastik), amputation af underekstremiteter eller sår på benene med 21 % ($p = 0,0293$). Den forholdsmæssige reduktion i hændeshyppigheden var lig denne i hver undergruppe af de undersøgte patienter, også dem uden koronar sygdom men som havde cerebrovaskulær eller perifer arteriesygdom, mænd og kvinder, over eller under 70 år ved indgang i undersøgelsen, med

tilstedeværelse eller fravær af hypertension, og især dem med LDL kolesterol under 3,0 mmol ved inklusion.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) blev effekten af behandling med <Zocord> på den totale mortalitet vurderet hos 4.444 patienter med CHD og totalkolesterol ved baseline på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I dette multicenter studie, som er randomiseret, dobbelt-blindt og placebokontrolleret, blev patienter med angina eller tidligere myokardieinfarkt (MI) behandlet med diæt, standardpleje, og enten <Zocord> 20-40 mg/dag (n = 2.221) eller placebo (n = 2.223) i en gennemsnitlig periode på 5,4 år. <Zocord> reducerede risikoen for dødsfald med 30 % (absolut risikoreduktion på 3,3 %). Risikoen for CHD dødsfald blev reduceret med 42 % (absolut risikoreduktion på 3,5 %). <Zocord> reducerede også risikoen for alvorligere koronare hændelser (CHD dødsfald samt hospitalsverificeret og ikke-symptomgivende non-fatal MI) med 34 %. Endvidere reducerede <Zocord> risikoen væsentligt for fatale og non-fatale cerebrovaskulære hændelser (slagtilfælde og forbigående iskæmiske anfald) med 28 %. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne med henblik på non-kardiovaskulær mortalitet.

Primær Hyperkolesterolæmi og Kombineret Hyperlipidæmi

I undersøgelser der sammenligner effekt og sikkerhed af simvastatin 10, 20, 40 og 80 mg dagligt hos patienter med hyperkolesterolæmi, var de gennemsnitlige LDL-C reduktioner på henholdsvis 30, 38, 41 og 47 %. I undersøgelser med patienter med kombineret (blandet) hyperlipidæmi, som fik simvastatin 40 mg og 80 mg, var middelreduktionerne for triglycerider på henholdsvis 28 og 33 % (placebo: 2 %), og gennemsnitlige forøgelse af HDL-C var henholdsvis 13 og 16 % (placebo: 3 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Simvastatin er en inaktiv lakton som nemt hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende β -hydroxysyre, en potent HMG-CoA reductasehæmmer. Hydrolyse finder hovedsageligt sted i leveren; hydrolysehastigheden i humant plasma er meget langsom.

Absorption

Hos mennesker absorberes simvastatin godt, og det undergår udtalt first-pass metabolisme i leveren. Ekstraktionen i leveren afhænger af levergennemblødningen. Leveren er det primære virkningssted for den aktive form af stoffet. Tilgængeligheden af β -hydroxysyre i den systemiske cirkulation efter en oral dosis simvastatin viste sig at være mindre end 5 % af dosis. De aktive hæmmers maksimale plasmakonzentration opnås ca. 1-2 timer efter indgivelse af simvastatin. Samtidigt fødeindtag påvirker ikke absorptionen.

Farmakokinetikken for enkel- og flergangsdosering af simvastatin viste ingen akkumulation af lægemidlet efter flergangsdosering.

Fordeling

Proteinbindingen i simvastatin og den aktive metabolit er > 95 %.

Elimination

Simvastatin er et substrat af CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5). De større metabolitter i simvastatin, som er til stede i human plasma, er β -hydroxysyre samt yderligere fire aktive metabolitter. Efter oral dosering af radioaktivt simvastatin til mennesker blev 13 % af radioaktiviteten udskilt i urinen og 60 % i fæces inden for 96 timer. Den mængde der fandtes i fæces repræsenterer tilsvarende mængde af absorberet lægemiddel udskilt i galden såvel som uabsorberet lægemiddel. Efter intravenøs injektion af β -hydroxysyre metabolitten var halveringstiden gennemsnitligt på 1,9 timer. En gennemsnitlig dosis på kun 0,3 % af IV dosis blev udskilt i urinen som hæmmere.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

På basis af traditionelle dyrestudier angående farmakodynamik, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet er der ingen anden fare for mennesker end det kan forventes ved den farmakologiske mekanisme. Hverken hos rotter eller kaniner forårsagede simvastatin, ved de

maksimale tolererede doser, misdannede fostre eller havde indvirkning på fertiliteten, den reproduktive funktion eller den neonatale udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballage

[Udfyldes nationalt]

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN