

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. ZOCORD Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. ZOCORD Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. ZOCORD Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. ZOCORD Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. ZOCORD Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	5 mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	10 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	20 mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	40 mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	80 mg	Tabletter	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Oy Leiras Finland Ab COROLIN Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>				<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Finland	Oy Leiras Yliopistonkatu 20100 Turku, Finland	Finland 34	Ab COROLIN A		20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Finland	Oy Leiras Yliopistonkatu 20100 Turku, Finland	Finland 34	Ab COROLIN A		40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck	Sharp & ZOCOR Chibret Hoche		5 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck	Sharp & ZOCOR Chibret Hoche		5 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck	Sharp & ZOCOR Chibret Hoche		10 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck	Sharp & ZOCOR Chibret Hoche		20 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck	Sharp & ZOCOR Chibret Hoche		40 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>			<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	Laboratoires Dohme 3, Avenue 75008 Paris, France	Merck Sharp & Chibret Hoche	ZOCOR	80 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires SYNTHELABO 174, Avenue 75013 Paris, France	de	SANOFI- LODOLES FRANCE France	5 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires SYNTHELABO 174, Avenue 75013 Paris, France	de	SANOFI- LODOLES FRANCE France	10 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires SYNTHELABO 174, Avenue 75013 Paris, France	de	SANOFI- LODOLES FRANCE France	20 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires SYNTHELABO 174, Avenue 75013 Paris, France	de	SANOFI- LODOLES FRANCE France	40 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Laboratoires SYNTHELABO 174, Avenue 75013 Paris, France	de	SANOFI- LODOLES FRANCE France	80 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Dieckmann Lindenplatz 85540 Haar, Germany	Arzneimittel GmbH	ZOCOR 1	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH ZOCOR Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH ZOCOR Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH ZOCOR FORTE Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH ZOCOR FORTE XL Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	MSD Sharp & Dohme GmbH LIPOCARD Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH LIPOCARD Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH LIPOCARD Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH LIPOCARD Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH ZEMOX Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH ZEMOX Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH ZEMOX Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH ZEMOX Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH ZEMOX Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG DENAN Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	5 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG DENAN Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG DENAN Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG DENAN Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Tyskland	Boehringer Ingelheim Pharma KG DENAN Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	80 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Grekland	Marketing Authorization Holder ZOCOR Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	5 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	Marketing Authorization Holder ZOCOR Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	10 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	VIANEX Tatoioy P.O. Box 146 10N. Erithrea, Greece S.A. ZOCOR Street 52894	20 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	VIANEX Tatoioy P.O. Box 146 10N. Erithrea, Greece S.A. ZOCOR Street 52894	40 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	VIANEX Tatoioy P.O. Box 146 10N. Erithrea, Greece S.A. ZOCOR Street 52894	80 mg	Tabletter	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Tabletter	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Tabletter	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	5 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	10 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	20 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	40 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	80 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SINVACOR SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SINVACOR SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SINVACOR SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Neopharmed Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SpA ZOCOR 10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Neopharmed Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SpA ZOCOR 20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Neopharmed Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SpA ZOCOR 40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Istituto Gentili Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	SpA. LIPONORM 10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Italien	Istituto Gentili Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	SpA. LIPONORM 20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>				<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	Istituto Via	Gentili Mazzini	SpA. LIPONORM 112		40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	56125 Pisa, Italy						
Italien	Sigma Via	Tau Pontina	SpA SIVASTIN 400	30,	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	Pomezia (Rome) Italy						
Italien	Sigma Via	Tau Pontina	SpA SIVASTIN 400	30,	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	Pomezia (Rome) Italy						
Italien	Sigma Via	Tau Pontina	SpA SIVASTIN 400	30,	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	Pomezia (Rome) Italy						
Italien	Mediolanum Via	S.G. Cottolengo	SpA MEDIPO 15		10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	20143 Milano, Italy						
Italien	Mediolanum Via	S.G. Cottolengo	SpA MEDIPO 15		20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	20143 Milano, Italy						
Italien	Mediolanum Via	S.G. Cottolengo	SpA MEDIPO 15		40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
	20143 Milano, Italy						
Luxemburg	Merck Sharp & Succursale	Dohme belge	B.V. ZOCOR 1135		5 mg	Tabletter	Oral användning
	Chaussée de Waterloo 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique						

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	10 mg	Tabletter	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	20 mg	Tabletter	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	40 mg	Tabletter	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	80 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	5 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	5 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. BOZARA P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. BOZARA P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V. BOZARA P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCOR P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Tabletter	Oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, ZOCOR Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, ZOCOR Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, ZOCOR Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Portugal	Laboratórios Químico- VACOLEST Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Portugal	Laboratórios Químico- VACOLEST Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España ZOCO SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España ZOCOR SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España ZOCOR SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	LACER, SA PANTOK Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	LACER, SA PANTOK Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	LACER, SA PANTOK Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	J. Uriach & Cia SA COLEMIN Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	10 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	J. Uriach & Cia SA COLEMIN Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	20 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning
Spanien	J. Uriach & Cia SA COLEMIN Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	40 mg	Filmdragerad tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCORD P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	10 mg	Tabletter	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCORD P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	20 mg	Tabletter	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCORD P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	40 mg	Tabletter	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. ZOCORD P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	80 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	5 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	10 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	20 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för Fantasinamn försäljning</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Förenade kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	40 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited ZOCOR Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	80 mg	Tabletter	Oral användning

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉERNA**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ZOCORD MED SYNONYMER (se bilaga I)

- Kvalitetsfrågor

CPMP ansåg inte att det fanns några väsentliga kvalitetsfrågor att diskutera.

De farmaceutiska uppgifterna i produktresumén har harmoniserats med undantag av de avdelningar som måste införas nationellt av medlemsstaterna när de genomför den harmoniserade produktresumén (avdelning 6).

- Effektförfrågor

De tidigare skillnaderna mellan produktresuméerna i de olika EU-medlemsstaterna avsåg följande:

Avdelning 4.1 Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att redovisa ett vetenskapligt motiverat förslag till EU-omfattande förhållningssätt eftersom texten om terapeutiska indikationer befanns skilja sig i hög grad mellan medlemsstaterna, i synnerhet med avseende på användningen av Zocord i samband med följande:

Sekundär prevention vid kardiovaskulära händelser godkändes som indikation i samtliga EU-medlemsstater, Island och Norge. Ordalydelsen (och därmed den exakta innebörden) av den godkända indikationen skiljer sig dock mycket åt i de olika nationellt godkända produktresuméerna.

Primär hyperkolesterolemi (Fredricksonstyper IIa och IIb) godkändes som indikation i samtliga EU-medlemsstater, Island och Norge. Ordalydelsen (och därmed den exakta innebörden) av den godkända indikationen skiljer sig dock mycket åt i de olika nationellt godkända produktresuméerna.

Dysbetalipoproteinemi (Fredricksonstyp III) godkändes som indikation endast i vissa medlemsstater.

Hypertriglyceridemi (Fredricksonstyp IV) godkändes som indikation endast i vissa medlemsstater.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi godkändes som indikation för ”ett komplement till diet och annan icke-dietisk behandling när denna behandling inte ger tillräcklig effekt” i vissa medlemsstater och i andra godkändes tillståndet som indikation för ”ett komplement till diet och annan icke-dietisk behandling när diet och annan icke-farmakologisk behandling inte ger tillräcklig effekt”.

- **Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi.**

-

Simvastatin reducerar både normala och förhöjda koncentrationer av LDL-kolesterol. LDL (lätta lipoproteiner) bildas utifrån VLDL (mycket lätta lipoproteiner) och bryts ned företrädesvis av LDL-receptorn med hög affinitet. Mekanismen för den LDL-sänkande effekten hos simvastatin kan involvera både reduktion av koncentrationen av VLDL-kolesterol och induktion av LDL-receptorn, vilket leder till reducerad produktion och ökad katabolism av LDL-kolesterol. Nivån av apolipoprotein B sänks också avsevärt vid behandling med simvastatin. Dessutom ökar simvastatin måttligt nivån av HDL-kolesterol och sänker nivåerna av plasmatriglycerider. Som ett resultat av dessa förändringar reduceras kvoten mellan total kolesterol och HDL-kolesterol respektive mellan LDL-kolesterol och HDL-kolesterol.

- **Dysbetalipoproteinemi**

En indikation för dysbetalipoproteinemi (Fredricksonstyp III hyperlipidemi) godkändes i 5 medlemsstater (Frankrike, Irland, Nederländerna, Portugal och Österrike) samt i Island. Denna indikation är huvudsakligen baserad på resultaten av studie 133. Studie 133 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning vars syfte var att utvärdera effekten av simvastatin på patienter med kombinerad hyperlipidemi (förhöjda nivåer av kolesterol och triglycerider). Detta tillstånd omfattar ett antal sjukdomar som familjär kombinerad hyperlipidemi, andra dåligt karakteriserade polygena syndrom och dysbetalipoproteinemi.

Studien omfattade män och kvinnor mellan 21 och 70 år med kombinerad hyperlipidemi definierad som högre nivå av LDL-kolesterol än 130 mg/dl och av triglycerider på mellan 300 och 700 mg/dl vid veckorna -4 och -2. Patienter med typ 2-diabetes mellitus kunde delta i studien under förutsättning att nivån av hemoglobin A_{1C} vid vecka -4 inte var ≤10 %.

I studien randomiserades 130 patienter till att få antingen en dos på 80 mg simvastatin respektive 40 mg simvastatin eller placebo. Det primära målet var att fastställa den LDL-kolesterolsänkande effekten av en dos på 80 mg simvastatin dagligen som komplement till diet, respektive en dos på 40 mg simvastatin dagligen som komplement till diet i förhållande till diet som komplement till placebo hos patienter med kombinerad hyperlipidemi efter 6 veckors behandling.

De sekundära målen var att hos patienter med kombinerad hyperlipidemi som hade behandlats i 6 veckor utvärdera: 1) effekterna av 80 mg simvastatin dagligen som komplement till diet respektive 40 mg simvastatin dagligen som komplement till diet i förhållande till diet som komplement till placebo på nivåerna av VLDL-kolesterol, triglycerider, icke-HDL-kolesterol och HDL-kolesterol; 2) effekterna av 80 mg simvastatin dagligen som komplement till diet respektive 40 mg simvastatin dagligen som komplement till diet i förhållande till diet som komplement till placebo på LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, triglycerider och icke-HDL-kolesterol i en subgrupp av de studerade patienterna med hyperlipidemi och icke-insulinberoende diabetes mellitus (NIDDM, typ 2-diabetes mellitus); och 3) säkerhet och tolerans för 80 mg simvastatin dagligen hos patienter med kombinerad hyperlipidemi.

Dosberoende procentuella förändringar i förhållande till utgångsvärdet iaktogs genom behandlingarna med placebo, 40 mg simvastatin respektive 80 mg simvastatin för den primära slutpunkten (LDL-kolesterol) och för de sekundära slutpunkterna (VLDL-kolesterol, triglycerider, icke-HDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoprotein B och apolipoprotein A-I). Hos patienter med kombinerad hyperlipidemi och typ 2-diabetes mellitus (n=24 randomiserade) skiljer sig inte de iakttaga dosberoende procentuella förändringarna i förhållande till utgångsvärdet från dem som iaktogs hos icke-diabetespatienter.

Retrospektivt befanns 8 patienter ha dysbetalipoproteinemi baserat på förhöjda nivåer av kolesterol och triglycerider, närvaron av apolipoprotein E2/2-genotypen och en kvot mellan VLDL och triglycerider på ≥0,25. Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterar data för 7 patienter (randomiserade till tre grupper) och gör gällande att en stor och signifikant effekt av simvastatin påvisades för samtliga beaktade variabler utom för HDL-kolesterol (se tabell 1).

Tabell 1. Median procentuell (%) förändring (95 % IC)

	Placebo	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 80 mg
Total-k	-7,6 (-24,8; 9,5)	-49,6 (-69,0; -30,3)	-51,6 (-57,9; -45,3)
LDL-k	-8,1 (-44,8; 28,6)	-49,8 (-63,1; -36,6)	-50,5 (-57,5; -43,4)
VLDL-k	-3,8 (-12,7; 5,1)	-58,3 (-85,7; -30,9)	-59,5 (-72,9; -46,1)
HDL-k	-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 studie utfördes av Stuyt et al. och var en öppen studie som omfattade 12 patienter med familjär dysbetalipoproteinemi. Efter 3 veckors behandling med placebo höjdes patienternas simvastatindoser (10 mg två gånger dagligen, 20 mg två gånger dagligen och 40 mg två gånger dagligen) i sex veckor. Med dosen på 80 mg simvastatin sänktes den genomsnittliga serumkolesterolnivån från 12,30±4,96 till 5,29±1,24 mmol/l (genomsnittlig reduktion 54 %) och den genomsnittliga serumtriglyceridnivån sänktes från 8,77±7,16 till 3,61±1,33 mmol/l (-48 %); detta berodde på en sänkning av VLDL- och LDL-lipidnivåerna. Resultaten visade en minskning i kvoten mellan VLDL-kolesterol och serumglycerider och av apolipoproteiner B och E, vilket antyder en reduktion i antalet cirkulerande aterogena restpartiklar.

En studie utfördes av Feussner et al. Studien omfattade 19 poliklinikpatienter med dysbetalipoproteinemi som behandlades med simvastatin (antingen 20 eller 40 mg dagligen) enbart eller i kombination med gemfibrozil (450 mg dagligen) under 30 veckor.

Med dosen på 20 mg (n=19) sänktes den genomsnittliga plasmakolesterolnivån med 39,3 % (p<0,05) och den genomsnittliga plasmatrifiglyceridnivån sänktes med 41,8 % (ns); resultaten visade en sänkning av VLDL-kolesterolnivån med 44,8 % (ns), en sänkning av LDL-kolesterolnivån med 36,5 % (p<0,01) och en ökning av HDL-kolesterolnivån med 18,1 % (ns).

Tretton (13) patienter behandlades med 40 mg simvastatin dagligen. Under den här behandlingen visade resultaten en signifikant minskning av nivån av LDL-kolesterol med 22,3 % (p<0,01). Hos sex patienter med kvarvarande hyperlipidemi på monoterapi gavs en kombinerad läkemedelsbehandling med simvastatin (40 mg dagligen) och gemfibrozil (450 mg dagligen). Jämfört med simvastatin enbart medförde tillägget av gemfibrozil att plasmakoncentrationerna av totalkolesterol sänktes ytterligare med 14,9 %, VLDL-kolesterol med 23,5 % och triglycerider med 17,1 %, även om sänkningen inte var statistiskt signifikant.

En studie utfördes av Civeira et al. Studien var en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad prövning vars syfte var att jämföra effekterna av gemfibrozil (1 200 mg dagligen) och simvastatin (20 mg dagligen) på lipider, apolipoprotein AI, apolipoprotein B och apolipoprotein E samt på halten av lipider och apolipoprotein B i VLDL-, IDL-, LDL- och HDL-kolesterol hos 10 patienter med typ III-hyperlipoproteinemi.

Nivåerna av totalkolesterol, VLDL-kolesterol, IDL-kolesterol och apolipoprotein B sänktes med bägge läkemedlen. Större reduktioner av nivåerna av triglycerider (109±28,2 mg/dl, p=0,005), VLDL-kolesterol (24,7±10,9 mg/dl, p=0,05) och VLDL-triglycerider (86,3±20,2 mg/dl, p=0,003) erhöles med gemfibrozil jämfört med simvastatin. Reduktionen av nivån av LDL-kolesterol var effektivare med simvastatin än med gemfibrozil (44,3±17,1 mg/dl, p=0,03). Nivåerna av HDL-kolesterol efter behandling med gemfibrozil var 5,71±2,37 mg/dl högre än efter behandling med simvastatin.

- **Hypertriglyceridemi**

En indikation för hypertriglyceridemi (Fredricksontyp IV hyperlipidemi) godkändes av 3 medlemsstater (Portugal, Tyskland och Österrike) samt av Island. Indikationen baserades huvudsakligen på studie 145, en randomiserad, dubbelblind, parallellgruppskontrollerad, fyrmåad, placebokontrollerad multicenterprövning. Före randomiseringen hade man en fyraveckors inkörningsperiod med diet/placebo. Lämpliga patienter randomiserades till att få 1 av 4 behandlingar (kvoten 1:1:1:1); placebo respektive 20, 40, eller 80 mg simvastatin.

Studien omfattade män och kvinnor i åldern 18 till 70 år med genomsnittliga triglyceridvärden mellan 300 och 900 mg/dl vid veckorna -4 och -1; det lägre värdet av de individuella triglyceridvärdena måste vara ≥70 % av det högre värdet; det högre värdet måste vara ≤900 mg/dl.

En subgrupp på 116 patienter med isolerad hypertriglyceridemi (Fredricksonstyp IV hyperlipidemi) bestämdes av följande kriterier: utgångsvärde för LDL-kolesterol <130 mg/dl, eftersom samtliga patienter i den här studien hade ett utgångsvärde för triglycerider på >200 mg/dl.

Det primära målet var att utvärdera det triglyceridsänkande svaret med placebo respektive doser på 20, 40 och 80 mg simvastatin efter 6 veckors behandling hos patienter med hypertriglyceridemi.

Det sekundära målet var att hos patienter med hypertriglyceridemi som hade behandlats med simvastatin i 6 veckor utvärdera: 1) den triglyceridsänkande effekten av en daglig dos på 20, 40 eller 80 mg; 2) effekten av triglyceridnivåernas utgångsvärde på den triglyceridsänkande effekten; 3) effekterna av simvastatindoser på 20, 40 eller 80 mg dagligen på LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, icke-HDL-kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoproteiner (apo) B, A-I, E, C-III och fibrinogen; 4) effekterna av simvastatindoser på 20, 40 eller 80 mg dagligen på metabolismen av lipoproteinrester; och 5) toleransen för simvastatin vid doser på 20, 40 eller 80 mg dagligen.

Effekter: tendenstesterna var signifikanta i responsen mot placebo respektive simvastatin 20, simvastatin 40 och simvastatin 80 mg för den primära slutpunkten avseende triglycerider, för de sekundära slutpunkterna avseende LDL-kolesterol, apo B, HDL-kolesterol, icke-HDL-kolesterol och VLDL-kolesterol.

I subgruppen med patienter med isolerad hypertriglyceridemi iaktogs procentuella förändringar i medianvärdena för triglyceridnivåerna på -13,3, -20,7, -20,6 och -33,0 % för placebogrupperna respektive grupperna som behandlats med 20, 40, och 80 mg simvastatin (se tabell 3). Tendenstestet var signifikant i svaret för triglycerider över hela dosintervallet från placebo till simvastatin 80 mg ($p=0,001$). Behandlingseffekten av det triglyceridsänkande svaret var signifikant från placebo till simvastatin 40 mg ($p=0,041$). Ingen signifikant skillnad mellan behandlingen med placebo och 20 mg simvastatin uppnåddes ($p>0,100$). Nivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B reducerades signifikant.

Tabell 2. Procentuell genomsnittlig¹/median² förändring från utgångsvärdet

	TG ²	LDL-k ¹	Apo B ¹	HDL-k ¹	VLDL-k 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 hade några förhöjda värden för ALAT och/eller ASAT större än 3 x övre normalgränsen (ULN) [$>3 \times \text{ULN}$]. En patient i gruppen med doser på 40 mg simvastatin hade ett förhöjt värde för CK större än 5 x övre normalgränsen (ULN) [$>5 \times \text{ULN}$] under studien men ansågs inte av undersökningsledaren vara en biverkning. Inget tecken på en ökande tendens för incidensen av CK större än 5 x övre normalgränsen (ULN) [$>5 \times \text{ULN}$] iaktogs med större doser från placebo till dosen på 80 mg simvastatin. Ingen myopati eller höjning av CK större än 10 x övre normalgränsen (ULN) [$>10 \times \text{ULN}$] iaktogs under studien.

Enligt den tredje expertpanelen vid det amerikanska nationella kolesterolutbildningsprogrammet (NCEP Expert Panel III) ligger målet för icke-HDL-kolesterol med ett triglyceridsänkande läkemedel vanligtvis inom räckhåll när LDL-kolesterolnivåerna inte är signifikant förhöjda. Bland dessa läkemedel är nikotinsyra vanligtvis det mest effektiva eftersom det reducerar triglyceridnivåerna med 30–50 % vanligtvis utan att förorsaka en motsvarande ökning av LDL-kolesterolhalten och nikotinsyra ökar på samma gång HDL-kolesterolkoncentrationerna med 20–30 %. Hos personer med kontraindikationer för nikotinsyra eller hos vilka detta läkemedel tolereras dåligt reducerar fibrater triglyceridhalten med 40–60 %, och förorsakar en 15-25-procentig ökning av HDL-kolesterolkoncentrationerna. Likväl höjer fibrater ofta LDL-kolesterolnivåerna med 5–30 %. Denna

motsvarande ökning av LDL-kolesterolnivåerna betyder vanligtvis att fibrater ensamma inte sänker icke-HDL-kolesterolnivån.

Studie 145 visar att simvastatin åstadkommer triglyceridreduktioner men att de är lägre (-20,6 och -33 för simvastatin 40 mg respektive 80 mg) än de som iakttas för nikotinsyra eller fibrater. Eftersom simvastatin inte är ett kraftfullt triglyceridsänkande läkemedel bör det betraktas som ett andrahandsval vid läkemedelsterapi. Dessutom uppvisar studie 145 en del metodologiska brister, t.ex. avsaknad av en kontrollgrupp som behandlats med nikotinsyra och det låga antalet ingående patienter med isolerad hyperkolesterolemi.

- homozygot familjär hyperkolesterolemi En indikation för Zocord vid homozygot familjär hyperkolesterolemi (FH) godkändes av 10 medlemsstater (Belgien, Frankrike, Förenade kungariket, Grekland, Irland, Luxemburg, Nederländerna, Portugal, Spanien och Österrike) samt av Island. Denna indikation är huvudsakligen baserad på resultaten av studie 114, en encenter, dubbelblind, parallell, dosupptrappingsstudie med jämförelse mellan två perioder, vars syfte var att utvärdera effekt och säkerhet av högdos simvastatin (80 och 160 mg) hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

I den här studien randomiserades 12 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi till att få antingen en dos på 40 mg simvastatin en gång dagligen eller 80 mg dagligen (i 3 doser) efter en 4-veckors inkörningsperiod med diet/placebo. Åtta patienter randomiserades till att få en dos på 80 mg simvastatin per dag och 4 patienter till att få 40 mg dagligen. Efter 9 veckors behandling ökades dosen för de patienter som initialt fick 80 mg simvastatin dagligen till 160 mg dagligen (som gavs i 3 delade doser) i ytterligare 9 veckor medan de patienter som stod på 40 mg simvastatin till kvällen fick 40 mg som gavs i 3 delade doser.

Det primära målet var att utvärdera den LDL-kolesterol-sänkande effekten hos simvastatin vid doser på 80 respektive 160 mg dagligen hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi och det sekundära målet var att bestämma säkerhetsprofilen på kort sikt för simvastatin vid doser på 80 respektive 160 mg dagligen hos denna patientpopulation.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi bestämdes av en LDL-kolesterolnivå ≥ 500 mg/dl och närvaron av minst 2 av följande: tendinöst xantom, båda föräldrarna med en diagnos på familjär hyperkolesterolemi eller en LDL-receptorgenotyp som antyder närvaro av en mutation i bägge LDL-receptorgenerna. Tolv patienter i åldern 13 till 40 år värvades.

Avseende effekt bedömdes totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, Lp(a) och apolipoprotein B och E. Utvärdering av kliniska och laboriemässiga biverkningar, vitaltecken och föreskrivna säkerhetstester av laboratorium utfördes. Fördefinierade analyser för förändringsgränser utfördes med avseende på följande laborieprover: alkalisk fosfatas, totalbilirubin, hematokrit, hemoglobin, neutrofila, trombocyträkning, serumkreatinin, serumglukos, serumurinsyra och räkning av vita blodkroppar.

Resultaten visade en genomsnittlig förändring från utgångsvärdet på -24,6 och -30,6 % vid doserna på 80 mg respektive 160 mg för LDL-kolesterol, en genomsnittlig förändring på -23,0 % respektive -28,8 % för totalkolesterol, och en genomsnittlig förändring på +7,4 % respektive +4,7 % vid doserna 80 mg respektive 160 mg för HDL-kolesterol (se tabell 3).

Tabell 3. Genomsnittlig förändring (%) från utgångsvärdet (SD)

	LDL-k (mg/dl)	Total-k (mg/dl)	HDL-k (mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg/dag (1 dos)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6)	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg/dag	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)

(3 doser)				
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)

Det förekom inget fall av myopati och ingen konsistent effekt iaktogs på genomsnittliga CK-nivåer i studiekohorten. Med avseende på levervärdena utvecklade inga patienter förhöjda värden för ALAT och/eller ASAT större än 3 x övre normalgränsen (ULN).

Trots det låga antalet patienter som ingick i den här studien anser rapportören att denna indikation skulle kunna godkännas eftersom homozygot familjär hyperkolesterolemi är ett väldigt sällsynt tillstånd och det är en svårbehandlad sjukdom eftersom patienterna uttrycker liten eller ingen LDL-receptoraktivitet varför de är resistent mot effekterna av terapeutisk diet och flertalet kolesterolsänkande läkemedel. Nuvarande godkänd terapi består i modifierade former av plasmaferes som selektivt avlägsnar VLDL och LDL från plasma.

- **Primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser**

Indikationen för sekundär prevention baserades ursprungligen på studie 4S som var avsedd att utvärdera effekten av kolesterolsänkning med simvastatin på mortalitet och morbiditet hos patienter med koronar hjärtsjukdom (CHD). 4 444 patienter med angina pectoris eller genomgången myokardinfarkt och hyperkolesterolemi på en lipidsänkande diet randomiserades till en dubbelblindbehandling med simvastatin eller placebo och följdes upp i snitt 5,4 år. I studien undersöktes a) effekten av simvastatin på mortalitet, b) effekten av simvastatin på större koronara händelser, och c) effekten av simvastatin på alla koronara händelser.

Det här är en stor studie, väl genomförd över flera år, som tillhandahåller tillräckliga data till stöd för nyttan av simvastatin vid reduktion av kliniska händelser vid sekundärprevention hos hyperkolesterolpopulationen.

En annan och nyare prövning är HPS-studien (Heart Protection Study). Studien stöder indikationen för primärprevention. Syftet med den här kliniska prövningen med drygt 20 000 deltagare i åldern 40 till 80 år var att fastställa huruvida statinterapi är av nytta för människor som löper hög risk för kardiovaskulär sjukdom (CVD) men som har genomsnittliga till låga nivåer av total kolesterol och LDL-kolesterol.

Högriskpatienter (som definierades som patienter med tidigare koronar hjärtsjukdom, diabetes, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) behandlades med simvastatin (40 mg dagligen), antioxiderande vitaminer (20 mg betakaroten, 250 mg C-vitamin och 600 mg E-vitamin dagligen) eller placebo i en 2 x 2-faktoriell design.

Det primära resultatet var dödsfall av alla orsaker, dödsfall av koronar hjärtsjukdom och dödsfall av andra orsaker. Sekundära slutpunkter omfattade effekten på specifika icke-koronara dödsorsaker, större koronara händelser och större vaskulära händelser, dödlig eller icke-dödlig stroke. Andra sekundära analyser omfattade effekterna på större koronara händelser (MCE) och på större vaskulära händelser (MVE) hos olika subkategorier av tidigare sjukdom och i andra större subkategorier som fastställdes när studien påbörjades.

20 536 patienter randomiserades i den här studien. Uppskattningsvis två tredjedelar av patientpopulationen hade koronar hjärtsjukdom (CHD) med eller utan icke-koronar ocklusiv vaskulär sjukdom, diabetes eller hypertoni. Nära 4 000 patienter hade diabetes utan CHD. En fjärdedel av patienterna var kvinnor och genomsnittsåldern för hela den studerade populationen vid utgångspunkten var 64 år, med 5 806 patienter över 70 år eller äldre.

Vitaminerna hade ingen påvisbar verkan på det kliniska resultatet och de påverkade heller inte riskreduktionerna som var liknande vid närvaro och frånvaro av vitaminerna. Av det skälet utfördes analyserna på hela populationen.

Primär slutpunkt: under 5 års uppföljning avled 12,9 % av patienterna som tilldelats simvastatin och 14,7 % av dem som tilldelats placebo ($p=0,0003$). Detta är liktydigt med en absolut riskreduktion på 1,8 %. Denna reduktion kan huvudsakligen tillskrivas reduktioner i koronar mortalitet (absolut riskreduktion på 1,2 %) och dödsfall av andra vaskulära orsaker (absolut riskreduktion på 0,3 %).

Sekundära slutpunkter: analysen av sekundära slutpunkter indikerar att simvastatin associerades med reduktioner i incidensen av icke-dödlig myokardinfarkt (absolut riskreduktion på 2,1 %), stroke (absolut riskreduktion på 1,4 %) och revaskularisering (absolut riskreduktion på 2,56 %).

De riskreduktioner som iaktogs med simvastatin var signifikanta för de sekundära jämförelsepunkterna större vaskulära händelser (MVE) och större koronara händelser (MCE) inom samtliga större fördefinierade subgrupper inklusive patienter med diabetes, perifer vaskulär sjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom. Inom samtliga dessa tre subgrupper med tidigare sjukdom var effekten av simvastatin på MVE och MCE signifikant med eller utan medräkning av patienter som också hade en känd CHD.

I HPS-studien liknade säkerhetsprofilerna för simvastatin de för placebo. Resultaten visade en låg incidens av myopati (definierad som serumkreatinkinasnivåer som överskrider 10 gånger den övre normalgränsen), som uppträdde hos endast 11 simvastatinbehandlade patienter och hos 6 placebobehandlade patienter. Det förelåg inga uppenbara farhågor för säkerheten hos patienter med låga utgångsvärden för LDL-kolesterolnivåer (< 3 mmol/l), hos vilka de genomsnittliga LDL-kolesterolnivåerna under prövningen var 1,8 mmol/l i den simvastatinbehandlade gruppen respektive 2,7 mmol/l i gruppen som fick placebo. Sambandet mellan låga totalkolesterolnivåer och ökad cerebral hemorragi som påvisats i en studie (Iso et al. 1989) bekräftades inte av HPS-studien.

Samtliga de indikationer som diskuteras ovan omfattas av den nya harmoniserade indikationen som har godkänts av CPMP.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Zocord. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avdelning 4.1 ”Terapeutiska indikationer”:

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktninskning) inte ger tillräcklig effekt.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, som komplement till diet och annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) eller om sådan behandling inte är lämplig.

Kardiovaskulär prevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med manifest aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus, med antingen normala eller förhöjda kolesterolnivåer, som komplement till korrigerande av andra riskfaktorer eller annan kardiopreventiv terapi (se avdelning 5.1).

Avdelning 4.2. Dosering och administreringssätt

Olika dosrekommendationer har godkänts av medlemsstaterna med avseende på initial dos och daglig dos. Den maximala dagliga dosen har inte närmare angivits i vissa av de godkända produktresuméerna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att vetenskapligt motivera skillnaderna mellan informationen i de olika medlemsstaterna och att ge ett motiverat förslag till gemensam ordalydelse, i synnerhet med avseende på intervallet för den terapeutiska dygnsdosen.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Zocord. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avdelning 4.2 "Dosering och administreringssätt":

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringsintervallet är 5-80 mg per dag som administreras peroralt en gång dagligen på kvällen. Dosjusteringar bör vid behov ske i intervaller på minst 4 veckor till maximalt 80 mg per dag som administreras en gång dagligen på kvällen. Dosen på 80 mg rekommenderas endast för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer.

Hyperkolesterolemi

Patienten skall ställas på en kolesterolsänkande standarddiet, som skall fortsätta under behandlingen med < Zocord >. Den vanliga startdosen är 10-20 mg per dag som administreras en gång på kvällen. Patienter som kräver en stor reduktion av LDL-kolesterol (mer än 45 %) får starta på dosen 20-40 mg per dag som administreras en gång på kvällen. Dosjusteringar skall vid behov ske enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultatet av en kontrollerad klinisk studie är den rekommenderade doseringen < Zocord > 40 mg per dag på kvällen eller 80 mg per dag i 3 delade doser på respektive 20 mg, 20 mg och en kvällsdos på 40 mg. < Zocord > skall användas som ett komplement till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) hos dessa patienter eller om sådan behandling inte finns att tillgå.

Kardiovaskulär prevention

Den vanliga dosen < Zocord > är 20 till 40 mg per dag som administreras en gång på kvällen för patienter med hög risk för koronar hjärtsjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Läkemedelsbehandling kan påbörjas samtidigt med diet och motion. Dosjusteringar skall vid behov ske enligt ovan.

Samtidig behandling

< Zocord > är verksamt ensamt eller i kombination med gallsyrasekvestrerare. < Zocord > bör ges antingen > 2 timmar före eller > 4 timmar efter administrering av en gallsyrasekvestrerare.

För patienter som tar ciklosporin, gemfibrozil, andra fibrater (utom fenofibrat) eller lipidsänkande doser (≥ 1 g per dag) av niacin samtidigt med < Zocord > bör dosen < Zocord > inte överskrida 10 mg per dag. För patienter som tar amiodaron eller verapamil samtidigt med < Zocord > bör dosen < Zocord > inte överskrida 20 mg per dag. (Se avdelning 4.4 och 4.5.)

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring är nödvändig för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), skall dosering överstigande 10 mg per dag övervägas omsorgsfullt och om den bedöms vara nödvändig tillämpas med försiktighet.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Barn

Eftersom effekt och säkerhet när det gäller barn inte har fastställts rekommenderas inte < Zocord > för pediatrik användning.

- Säkerhetsfrågor

Avdelning 4.3 Kontraindikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att redovisa ett vetenskapligt motiverat förslag till EU-omfattande förhållningssätt, eftersom texten om kontraindikationer befanns skilja sig i hög grad mellan medlemsstaterna, i synnerhet med avseende på användning hos patienter med:

- porfyri,
- myopati,
- samtidig användning av andra läkemedel som interagerar med simvastatin,
- biliär cirros,
- sekundär hyperkolesterolemi (hypotyroidism, nefrotiskt syndrom).

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Zocord. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.3 "Kontraindikationer" som befanns vara den mest lämpliga. Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att påverkas i avsevärd grad:

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot simvastatin eller mot något hjälpämne.
- Aktiv leversjukdom eller oförklarade, bestående förhöjda serumtransaminasvärden.
- Graviditet och amning (se avdelning 4.6).
- Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketoconazol, hiv-proteashämmare, erytromycin, claritromycin, telitromycin och nefazodon) (se avdelning 4.5).

Avdelning 4.4. Varningar och försiktighetsmått

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Zocord. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" (se bilaga III) som befanns vara den mest lämpliga. Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att påverkas i avsevärd grad.

Alla övriga avdelningar i produktresumén harmoniserades som ett resultat av hänskjutningsförfarandet (med undantag av dem som nämns nedan under "Administrativa frågor").

CPMP ansåg slutligen att alla läkemedelsformer kan vara användbara vid behandling av patienter med de godkända indikationerna.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresuméerna återfinns i bilaga III till yttrandet om Zocord med synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer.
- Den produktresumé som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.

De skiljaktigheter som konstaterades vid början av ärendets behandling har kunnat överbryggas.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

**ANMÄRKNING: DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN
BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zocord filmdragerade tabletter 5 mg
Zocord filmdragerade tabletter 10 mg
Zocord filmdragerade tabletter 20 mg
Zocord filmdragerade tabletter 40 mg
Zocord filmdragerade tabletter 80 mg

[För nationell implementering]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg simvastatin
Varje tablett innehåller 10 mg simvastatin.
Varje tablett innehåller 20 mg simvastatin.
Varje tablett innehåller 40 mg simvastatin.
Varje tablett innehåller 80 mg simvastatin.

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

[För nationell implementering]

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

[”<Färg>färgad, <form>-formad filmdragerad tablett märkt ”<beskrivning av tablettpräglning på båda sidor> ” innehållande <styrka> mg simvastatin”]

[För nationell implementering]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet när effekt av diet och annan icke-farmakologisk behandling (t ex motion eller viktninskning) är otillräcklig.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till diet och annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) eller när sådan behandling inte är lämplig.

Kardiovaskulär prevention

Minskning av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus med antingen normala eller förhöjda kolesterolvärden, som tillägg till korrigerings av andra riskfaktorer och annan kardioprotektiv terapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringsintervallet är 5-80 mg/dag, givet oralt som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras i intervall om minst 4 veckor till som mest 80 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Dosen om 80 mg rekommenderas enbart till patienter med allvarlig hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer.

Hyoerkolesterolemi

Patienter bör få en en kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen med Zocord. Den vanliga startdosen är 10-20 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Patienter som behöver en stor reduktion av LDL-C (mer än 45 %) kan inleda med 20-40 mg/dag givet som engångsdos på kvällen. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Baserat på resultat från kontrollerade kliniska studier är den rekommenderade dosen Zocord 40 mg/dag på kvällen eller 80 mg/dag uppdelat i 3 doser om 20 mg, 20 mg och en kvällsdos om 40 mg. Zocord skall användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Kardiovaskulär prevention

Vanlig dos av Zocord är 20 till 40 mg givet som engångsdos på kvällen till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom (CHD, med eller utan hyperlipidemi). Behandling med läkemedel kan inledas samtidigt med diet och motion. Vid behov kan dosjustering göras enligt ovan.

Annan samtidig behandling

Zocord är effektivt ensamt eller i kombination med gallsyrabindande resiner. Dosering bör ske antingen > 2 timmar eller > 4 timmar efter administrering av resiner.

Hos patienter som samtidigt med Zocord behandlas med ciklosporin, gemfibrozil, andra fibrater (förutom fenofibrat) eller lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin, bör dosen av Zocord ej överskrida 10 mg/dag. För patienter som samtidigt med Zocord behandlas med amiodaron eller verapamil, bör dosen av Zocord ej överskrida 20 mg/dag. (Se avsnitt 4.4 och 4.5).

Dosering vid njurinsufficiens

Ingen ändring av dosen bör vara nödvändig till patienter med måttlig njurinsufficiens. Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) bör doser över 10 mg/dag noggrant övervägas, och om nödvändigt, implementeras med försiktighet.

Användning hos äldre

Ingen dosjustering behövs.

Användning till barn och ungdomar

Effekt och säkerhet hos barn har ej fastställts. Zocord rekommenderas därför inte för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot simvastatin eller mot något hjälpämne.
- Aktiv leversjukdom eller kvarstående förhöjda aminotransferaser av okänd genes.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med potenta CYP 3A4-hämmare (t ex itraconazol, ketokonazol, HIV-proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, telitromycin och nefazodon) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Myopati/rabdomyolys

Simvastatin kan, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, ibland orsaka myopati, som kännetecknas av muskelsmär, ömhet eller svaghet förenad med kreatinkinasvärdet (S-CK) över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). Myopati utvecklas ibland till rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobulinuri, och mycket sällsynt har dödsfall rapporterats. Risken för myopati ökar med höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma.

Risken för myopati/rabdomyolys är dosrelaterad. Vid kliniska prövningar, där patienterna noga övervakades och vissa interagerande läkemedel utesluts, var incidensen cirka 0,03 % med 20 mg, 0,08 % med 40 mg och 0,4 % med 80 mg.

Mätning av kreatinkinas

Mätning av kreatinkinas (CK) bör ej ske efter ansträngande träning eller när andra orsaker till CK-stegring förekommer eftersom detta kan påverka bedömningen av resultatet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($> 5 \times \text{ULN}$), bör en ny mätning göras inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultatet.

Före behandling

Alla patienter som påbörjar behandling med simvastatin, eller vid doshöjning av simvastatin, bör upplysas om risken för myopati och uppmanas att snarast rapportera oförklarlig muskelsmär, ömhet eller svaghet.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. För att fastställa ett referensvärde av CK vid utgångsläget bör mätning innan behandlingsstart ske i följande situationer.

- Äldre (ålder > 70 år)
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoidism
- Ärftlig muskelsjukdom i anamnesen eller familjen
- Tidigare muskeltoxicitet med statin eller fibrat
- Alkoholmissbruk

I dessa situationer skall en bedömning av nyttan med behandling ställas mot eventuell risk och klinisk uppföljning rekommenderas. Om en patient tidigare upplevt muskelstörningar vid behandling med en statin eller fibrat skall behandling med en annat läkemedel i denna klass enbart initieras med försiktighet. Om CK-värdet är markant förhöjt vid utgångsläget ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandling ej påbörjas.

Under behandlingen

Om muskelsmär, muskelsvaghet eller kramper uppstår då patienten behandlas med en statin, bör CK-värdet mätas. Om detta värde, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig kraftigt förhöjt ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandlingen avbrytas. Om muskelsymptomen är svåra och orsakar dagliga besvär, trots att CK-värdet är $< 5 \times \text{ULN}$, bör avbrytande av behandlingen övervägas. Om myopati misstänks av andra anledningar, bör behandlingen avbrytas.

Återinsättning av statinen eller introduktion av en alternativ statin, på lägsta dosen och under noggrann övervakning, kan övervägas om symptomen avtar och CK-värdet återgår till det normala.

Behandling med simvastatin bör tillfälligt avbrytas några dagar före omfattande kirurgi och när större medicinska eller kirurgiska tillstånd uppkommer.

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner (se även avsnitt 4.5)

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av simvastatin och potenta CYP 3A4-hämmare (exempelvis itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare, nefazodon), liksom gemfibrozil och ciklosporin (se avsnitt 4.2).

Risken för myopati och rabdomyolys ökar även vid samtidig användning av andra fibrater, niacin i lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) eller vid samtidig användning av amiodaron eller verapamil och högre doser simvastatin (se avsnitt 4.2 och 4.5). Det finns även en mindre riskökning då diltiazem användes tillsammans med simvastatin 80 mg.

Följaktligen, vad gäller CYP3 A4-hämmare, är samtidig användning av simvastatin och itraconazol, ketokonazol, HIV-proteashämmare erytromycin, klaritromycin, telitromycin och nefazodon kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin inte kan undvikas, måste ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med simvastatin göras under behandlingsperioden. Vidare bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP 3A4-hämmare: ciklosporin, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.5). Samtidigt intag av grapefruktjuice och simvastatin bör undvikas.

Dosen av simvastatin bör ej överskrida 10 mg per dag till patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin, gemfibrozil eller lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin. Kombinationsbehandling med simvastatin och gemfibrozil bör undvikas såvida inte nyttan överväger de ökade riskerna med kombinationsbehandlingen. Nyttan med kombinationsbehandling med simvastatin 10 mg dagligen och andra fibrater (förutom fenofibrat), niacin eller ciklosporin bör noggrant övervägas mot de potentiella riskerna med dessa kombinationer. (Se avsnitt 4.2 och 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av fenofibrat tillsammans med simvastatin, då dessa givna var för sig kan orsaka myopati.

Kombinationsbehandling med simvastatin i högre doser än 20 mg dagligen tillsammans med amiodaron eller verapamil bör undvikas om inte den kliniska nyttan överväger den ökade risken för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Leverpåverkan

I kliniska studier uppträdde kvarstående ökningar (till $>3 \times \text{ULN}$) av serumtransaminaser hos ett fåtal vuxna patienter som fick simvastatin. När behandlingen med simvastatin hos dessa patienter avbröts eller avslutades, återgick vanligen transaminasnivåerna långsamt till nivåerna före behandlingen.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling påbörjas och därefter vid kliniskt behov. Patienter som titreras upp till 80 mg dosen bör göra ytterligare ett test före titreringen, 3 månader efter titreringen till 80 mg dosen, samt därefter med jämna mellanrum (t ex halvårsvis) under första behandlingsåret. Särskild försiktighet bör iaktas för patienter som utvecklar aminotransferasförhöjningar och hos dessa patienter skall mätningar upprepas omgående och sedan utföras mer frekvent. Om aminotransnivåerna verkar progressiva, särskilt om de ökar till $3 \times \text{ULN}$ och är kvarstående, bör simvastatinbehandlingen avbrytas.

Produkten bör användas med försiktighet till patienter med högt alkoholintag.

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel, har måttliga ($< 3 \times \text{ULN}$) förhöjningar av aminotransferaser rapporterats vid behandling med simvastatin. Dessa förändringar uppträdde kort efter påbörjande av behandling med simvastatin, var ofta övergående samt åtföljdes ej av några symptom och avbrytande av behandlingen behövdes således ej.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Interaktioner med lipidsänkande läkemedel som ensamma kan orsaka myopati

Risken för myopati, inklusive rabdomyolys, ökar vid samtidig behandling med fibrater och niacin (nikotinsyra) (≥ 1 g/dag). Dessutom föreligger en farmakokinetisk interaktion med gemfibrozil, vilken resulterar i förhöjda nivåer av simvastatin i plasma (se nedan *Farmakokinetiska interaktioner* samt avsnitt 4.2 och 4.4). Då simvastatin och fenofibrat används samtidigt, finns inga belägg för att risken för myopati överstiger summan av de individuella riskerna för respektive preparat. Tillräckliga farmakovigilans- och farmakokinetiska data finns ej för andra fibrater.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för simvastatin

Interaktioner via CYP3A4

Simvastatin är ett cytokrom P450 3A4 substrat. Potenta hämmare av P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att öka koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmare aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare och nefazodon. Samtidigt intag av itraconazol resulterade i mer än en 10-faldig ökning för exponering av simvastatin syra (den aktiva beta-hydroxysyra metaboliten). Telitromycin orsakade en 11-faldig ökning för exponering av simvastatinsyra.

Kombination med itraconazol, ketokonazol, HIV-proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, telitromycin och nefazodon är därför kontraindicerad. Om behandling med itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin är oundviklig, skall ett uppehåll i behandlingen med simvastatin göras under behandlingstiden. Försiktighet bör iaktas vid kombination av simvastatin och vissa andra mindre potenta CYP3 A4 inhibitorer: ciklosporin, verapamil, diltiazem (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin, speciellt vid högre doser av simvastatin (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 10 mg dagligen hos patienter som får samtidig behandling med ciklosporin. Ciklosporin ökar AUC för simvastatinsyra, troligen delvis på grund av hämning av CYP 3A4, verkningsmekanismen är dock ej helt klarlagd.

Gemfibrozil

Gemfibrozil ger en 1,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, möjligen genom hämning av glukoronidering av simvastatin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amiodaron och verapamil

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron eller verapamil och högre doser simvastatin (se avsnitt 4.4). I en pågående klinisk studie har myopati rapporterats hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron.

En analys av befintliga kliniska data visade att incidensen för myopati hos patienter som fick simvastatin 40 mg eller 80 mg och verapamil var ungefär 1 %. I en farmakokinetisk studie resulterade samtidigt intag av verapamil i en 2,3-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis till viss del på grund av hämning av CYP 3A4. Simvastatindosen bör därför ej överskrida 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron eller verapamil, såvida inte den kliniska nyttan överväger den ökade risken för myopati och rabdomyolys.

Diltiazem

En analys av befintliga kliniska prövningar visade att incidensen för myopati hos patienter som fick simvastatin 80 mg och diltiazem var 1 %. Risken för myopati var ej förhöjd hos patienter som samtidigt använde simvastatin 40 mg och diltiazem (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie orsakade samtidigt intag av diltiazem en 2,7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra, troligtvis på grund av hämning av CYP 3A4. Dosen av simvastatin bör därför ej överskrida 40 mg dagligen hos patienter som samtidigt får behandling med diltiazem, såvida inte den kliniska nyttan överväger den ökade risken för myopati och rabdomyolys.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (mer än 1 liter dagligen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av exponering för simvastatinsyra. Även intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning. Intag av grapefruktjuice under simvastatin behandling bör därför undvikas.

Orala antikoagulation

I två kliniska studier, den ena på friska frivilliga och den andra på hyperkolesterolemiska patienter, gav simvastatin 20-40 mg/dag en lätt förstärkt effekt av kumarin antikoagulantia: protrombintiden, redovisad som International Normalized Ratio (INR), ökade från ett utgångsvärde på 1,7 till 1,8 hos de friska frivilliga och från 2,6 till 3,4 i patientstudien. Mycket sällsynta fall av förhöjda INR har rapporterats. Hos patienter som får kumarin antikoagulantia bör protrombintiden bestämmas innan simvastatinbehandling påbörjas och med tillräckligt jämna mellanrum under behandlingens första tid. Detta för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiderna kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas till patienter som får kumarinantikoagulantia. Om dosen av simvastatin förändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Behandling med simvastatin har ej förknippats med blödning eller med förändring av protrombintiden hos patienter som ej tar antikoagulantia.

Effekter av simvastatin på farmakokinetiken för andra läkemedel

Simvastatin har ingen hämmande effekt på CYP 3A4. Simvastatin förväntas därför inte påverka plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Zocord är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Säkerhet hos gravida kvinnor har ej fastställts. Kontrollerade kliniska prövningar med simvastatin har ej utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda abnormaliteter efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. I en analys av ungefär 200 prospektivt följda graviditeter där exponering för Zocord eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skett under första trimestern, var dock incidensen medfödda missbildningar jämförbar med den som ses hos normalpopulationen. Mot denna bakgrundsincidens var detta antal graviditeter statistiskt tillräckligt för att utesluta en 2,5-faldig eller större ökning av medfödda missbildningar.

Trots att det ej finns bevis för att incidensen medfödda missbildningar hos barn till patienter som tar Zocord eller annan nära besläktad HMG-CoA-reduktashämmare skiljer sig incidensen från incidensen hos normalpopulationen, kan behandling med Zocord hos mödrar minska fostrets nivåer av mevalonat, som är en prekursor till kolesterolsyntesen. Arterioskleros är en kronisk process, och ordinerat avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten påverkan på långtidsriskerna som är associerade med primär hyperkolesterolemi. Av dessa anledningar bör Zocord ej användas hos kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Zocord bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan ej är gravid (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är ej känt om simvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i modersmjölk och på grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder Zocord ej amma sina barn (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zocord har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man dock ta hänsyn till att sällsynta fall av yrsel rapporterats efter godkännandet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av följande biverkningar, som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter godkännandet, är indelade baserat på utvärdering av deras incidensgrad i stora, långtids, placebokontrollerade kliniska studier bland annat HPS och 4S, med 20536 respektive 4444 patienter (se avsnitt 5.1). I HPS sågs enbart allvarliga biverkningar samt myalgi, transaminasstegring samt CK. I 4S, noterades alla nedanstående biverkningar. Om incidensen för simvastatin var mindre än eller liknande den för placebo i dessa kliniska studier, och om det fanns liknande rimliga kausalt relaterade spontanrapportshändelser, har dessa biverkningar kategoriserats som ”sällsynta”.

I HPS (se avsnitt 5.1) som involverade 20536 patienter behandlade med Zocord 40 mg/dag (n = 10269) eller placebo (n = 10267), var säkerhetsprofilen jämförbar mellan patienter behandlade med Zocord 40 mg och patienter behandlade med placebo över i genomsnitt 5 år av studien. Avbrytandefrekvensen på grund av biverkningar var jämförbar (4,8 % hos patienter behandlade med Zocord 40 mg jämfört med 5,1 % hos patienter behandlade med placebo). Incidensen av myopati var < 0,1 % hos patienter behandlade med Zocord 40 mg. Förhöjda transaminaser (> 3 x ULN bekräftat genom upprepat test) uppträdde hos 0,21 % (n = 21) av patienterna som behandlades med Zocord 40 mg jämfört med 0,09 % (n = 9) av patienterna som behandlades med placebo.

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande: Mycket vanliga (> 1/10), Vanliga ($\geq$ 1/100, < 1/10), Mindre vanliga ($\geq$ 1/1000, < 1/100), Sällsynta ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000), Mycket sällsynta (< 1/10 000) inklusive enskilda rapporter.

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: anemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: huvudvärk, parestesier, yrsel, perifer neuropati

Mag-tarmkanalens sjukdomar:

Sällsynta: Förstoppning, buksmärtor, flatulens, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, pankreatit.

Lever- och gallvägar:

Sällsynta: hepatit/gulsot

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Klåda, hudutslag, håravfall

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta: myopati, rabdomyolys (se avsnitt 4.4), myalgi, muskelkramper

Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället:

Sällsynta: asteni

Ett överkänslighetssyndrom bestående av några av följande symtom har rapporterats i sällsynta fall: angioödem, lupusliknande sjukdomsbild, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, SR-stegring, artrit och artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rodnad, dyspné och allmän sjukdomskänsla.

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjningar i serumtransaminaser (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, γ -glutamyl transferas (se avsnitt 4.4 *Leverpåverkan*), förhöjda alkaliska fosfater, förhöjningar i serum CK-värden (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Hitills har ett fåtal fall av överdosering rapporterats; den maximala dosen som tagits är 3,6 g. Alla patienterna tillfrisknade utan men. Det finns ingen specifik behandling vid händelse av överdos. I sådant fall bör symptomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA-reduktas hämmare
ATC-kod: C10A A01

Efter peroralt intag av simvastatin, som är en inaktiv lakton, sker hydrolys i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxysyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3 hydroxy-3 metylglutaryl CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbestämmande steg tidigt i kolesterolsyntesen.

Zocord har visats minska både normala och förhöjda LDL-C koncentrationer. LDL bildas från very-low-density protein (VLDL) och kataboliseras huvudsakligen av den höga affiniteten till LDL receptorn. Mekanismen bakom den LDL-sänkande effekten av Zocord kan involvera både minskning av halten VLDL-kolesterol (VLDL-C) och induktion av LDL-receptorn, med minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C som följd. Apolipoprotein B sjunker också påtagligt under behandling med Zocord. Zocord ökar dessutom HDL-C måttligt, samt minskar plasma TG. Som ett resultat av dessa förändringar minskar kvoterna mellan total- till HDL-C samt LDL till HDL-C.

Hög risk för kranskärslsjukdom (CHD) eller etablerad kranskärslsjukdom

I Heart Protection Study (HPS-studien) undersöktes behandlingseffekterna av Zocord hos 20 536 patienter (ålder 40-80 år), med eller utan hyperlipidemi, och med kranskärslsjukdom, andra aterosklerotiska kärlsjukdomar eller diabetes mellitus. I denna studie behandlades 10 269 patienter med Zocord 40 mg/dag och 10 267 patienter med placebo under i genomsnitt 5 år. Vid utgångsläge hade 6793 patienter (33 %) LDL-C nivåer under 116 mg /dl; 5063 patienter (25 %) hade nivåer mellan 116 mg/dl och 135 mg/dl; 8680 patienter (42 %) hade nivåer högre än 135 mg/dl.

Jämfört med placebo minskade behandling med Zocord 40 mg/dag signifikant totalmortaliteten (1328 [12,9 %] för simvastatinbehandlade patienter mot 1507 [14,7 %] för patienter som erhållit placebo; $p = 0,0003$), på grund av en 18 % minskning av dödligheten i kranskärslsjukdom (587 [5,7 %] mot 707 [6,9%]; $p = 0,0005$ absolut riskreduktion med 1,2 %). Minskningen av icke-vaskulära dödsfall uppnådde ej statistisk signifikans. Zocord minskade även risken för allvarliga kranskärslshändelser (kombinerad endpoint av icke-fatal hjärtinfarkt eller död i kranskärslsjukdom) med 27 % ($p < 0,0001$). Zocord minskade behovet av revaskulariseringsingrepp (inklusive CABG eller PTCA) samt perifera och andra icke-koronära revaskulariseringsingrepp med 30 % ($p < 0,0001$) respektive 16 % ($p = 0,006$). Zocord minskade risken för stroke med 25 % ($p < 0,0001$), beroende på en 30 % reduktion av ischemisk stroke ($p < 0,0001$). Inom subgruppen av patienter med diabetes, minskade Zocord dessutom risken för utveckling av makrovaskulära komplikationer, inklusive perifera revaskuleringsingrepp (kirurgi eller angioplastik), benamputationer eller bensår med 21 %

($p = 0,0293$). Den proportionella reduktionen av händelsefrekvensen var liknande i var och en av de studerade subgrupperna, inklusive de utan kranskärslssjukdom men som hade cerebrovaskulär eller perifer kärlsjukdom, män och kvinnor, de som vid inträdande i studien var antingen under eller över 70 år, med eller utan hypertoni och noterbart de med LDL kolesterol lägre än 3,0 mmol/l vid inklusionen.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-studien) studerades effekten av Zocord behandling på totalmortalitet hos 4444 patienter med kranskärslssjukdom och ett utgångsvärde på totalkolesterol på 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denna randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade multicenter studie behandlades patienter med angina eller tidigare hjärtinfarkt med diet, standardvård och antingen Zocord 20-40 mg/dag ($n = 2221$) eller placebo ($n = 2223$) under genomsnittstiden 5,4 år. Zocord minskade risken för dödlighet med 30 % (absolut riskreduktion med 3,3 %). Risken för kranskärslssjukdom minskade med 42 % (absolut riskreduktion med 3,5 %). Zocord minskade även risken för allvarliga hjärthändelser (kardiella dödsfall samt sjukhusverifierad eller tyst icke-fatal hjärtinfarkt) med 34 %. Zocord minskade dessutom signifikant risken för fatala och icke-fatala cerebrovaskulära händelser (stroke och transitorisk ischemisk attack) med 28 %. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller icke-kardiovaskulär mortalitet.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

I jämförande studier på effekt och säkerhet av simvastatin 10, 20, 30, 40 och 80 mg dagligen hos patienter med hyperkolesterolemi, var den genomsnittliga sänkningen av LDL-C 30, 38, 41 respektive 47 %. I studier på patienter med kombinerad (blandad) hyperlipidemi som stod på simvastatin 40 mg och 80 mg, var den genomsnittliga triglyceridsänkningen 28 respektive 33 % (placebo: 2 %), och den genomsnittliga HDL-C ökningen var 13 respektive 16 % (placebo: 3 %).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Simvastatin är en inaktiv lakton, som hydrolyseras in vivo till motsvarande betahydroxysyra, en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern, hastigheten av hydrolys i humanplasma är mycket långsam.

Absorption

Hos människa absorberas simvastatin väl och undergår uttalad första-passageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av det hepatiska blodflödet. För den aktiva formen är levern det huvudsakliga målorganet för effekt. Tillgängligheten av beta-hydroxysyran i systemcirkulationen efter en peroral dos av simvastatin har visats vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration för aktiva hämmare uppnås efter ca 1-2 timmar efter simvastatinadministrering. Samtidigt födointag påverkar ej absorptionen.

Farmakokinetiken vid enstaka samt upprepade doser av simvastatin har visat att det ej sker någon ackumulering vid upprepad dosering.

Distribution

Proteinbindningsgraden för simvastatin och dess aktiva metabolit är > 95 %.

Elimination

Simvastatin är ett CYP 3A4 substrat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Simvastatins huvudsakliga metaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra samt ytterligare fyra aktiva metaboliter. Efter en peroral dos av radioaktivt simvastatin till människa, utsöndras 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i faeces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i faeces utgörs av absorberad substans och metaboliter som utsöndrats i galla och icke absorberat läkmedel.

Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten är dess halveringstid i genomsnitt 1,9 timmar. I genomsnitt utsöndrades enbart 0,3 % av IV-dosen i urinen som hämmare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella djurstudier gällande farmakodynamik, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, finns inga andra risker för människa än de som kan förväntas av den farmakologiska mekanismen. Vid de maximalt tolererade doserna hos både råtta och kanin, visade simvastatin inga fostermissbildningar och hade inga effekter på fertilitet, reproduktiv funktion eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[För nationell implementering]

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

[För nationell implementering]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[För nationell implementering]

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktio>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[För nationell implementering]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[För nationell implementering]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN