

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZOCOR 10 mg tabletter, filmdrasjerte.
ZOCOR 20 mg tabletter, filmdrasjerte.
ZOCOR 40 mg tabletter, filmdrasjerte.
ZOCOR 80 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg simvastatin.
Hver tablett inneholder 20 mg simvastatin.
Hver tablett inneholder 40 mg simvastatin.
Hver tablett inneholder 80 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er):

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Hver 10 mg tablett inneholder 70,7 mg laktosemonohydrat.
Hver 20 mg tablett inneholder 141,5 mg laktosemonohydrat.
Hver 40 mg tablett inneholder 283,0 mg laktosemonohydrat.
Hver 80 mg tablett inneholder 565,8 mg laktosemonohydrat.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

Ferskenfarget, oval, merket MSD 735 på den ene siden, inneholder 10 mg simvastatin

Lys brun, oval, merket MSD 740 på den ene siden, inneholder 20 mg simvastatin

Murstensrød, oval, merket MSD 749 på den ene siden, inneholder 40 mg simvastatin

Murstensrød, kapselformet, merket 543 på den ene siden, inneholder 80 mg simvastatin

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Behandling av primær hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi som tillegg til diett, når det ikke oppnås tilstrekkelig effekt ved kosthold og annen ikke-farmakologisk behandling (f. eks. trening, vektreduksjon).

Behandling av homozygot familær hyperkolesterolemi som tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (f. eks. LDL aferese) eller hvis slik behandling er uegnet.

Kardiovaskulær profylakse

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med manifest aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller diabetes mellitus med enten normalt eller forhøyet kolesterolnivå, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer og annen kardioprotektiv behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringsområdet er 5-80 mg/dag gitt oralt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen bør ikke foretas oftere enn hver 4. uke. Maksimal anbefalt dose er 80 mg/dag, gitt som en

enkeltdose om kvelden. Dosering på 80 mg anbefales kun til pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner som ikke har oppnådd behandlingsmålet sitt ved lave doser og når fordelene oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hyperkolesterolemi

Pasienten bør settes på standard kolesterolsenkende diett og bør fortsette med denne dietten under behandling med Zocor. Vanlig startdose er 10-20 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. For pasienter som trenger større reduksjon i LDL-kolesterol (mer enn 45 %), kan startdosen være 20 - 40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden. Eventuell justering av dosen foretas som beskrevet ovenfor.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefalt startdose er Zocor 40 mg/dag gitt om kvelden basert på resultatene av en kontrollert klinisk studie. Zocor gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f. eks. LDL aferese) til disse pasientene eller hvis slik behandling ikke er mulig.

Kardiovaskulær profylakse

Vanlig dose Zocor er 20 til 40 mg/dag gitt som en enkeltdose om kvelden til pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom (CHD, med eller uten hyperlipidemi). Behandling med legemiddel kan startes samtidig med diett og trening. Eventuell dosejustering foretas som beskrevet ovenfor.

Samtidig med annen behandling

Zocor er effektiv alene eller i kombinasjon med gallesyrebindere (resiner). Dosering foretas enten >2 timer før eller >4 timer etter administrasjon av resiner.

Pasienter som behandles med fibrater, bortsett fra gemfibrosil (se pkt. 4.3) eller fenofibrat, sammen med Zocor, bør dosen ikke overskride 10 mg/dag med Zocor. Pasienter som behandles med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem sammen med Zocor, bør dosen ikke overskride 20 mg/dag med Zocor (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon vil vanligvis ikke være nødvendig. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min.) bør behov for doser over 10 mg/dag vurderes nøye og, hvis nødvendig, institueres med forsiktighet.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Bruk hos barn og ungdom (10 – 17 år)

Hos barn og ungdom (gutter Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche, 10 – 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er vanlig startdose 10 mg en gang daglig om kvelden anbefalt. Barn og ungdom bør settes på en standard kolesterolsenkende diett før behandling med simvastatin starter. Denne dietten bør fortsette under behandling med simvastatin. Anbefalt doseringsområde er 10-40 mg/dag. Maksimal anbefalt dose er 40 mg/dag. Dosen bør tilpasses i henhold til anbefalt mål for behandling hos barn (se pkt. 4.4 og 5.1). Eventuelle justeringer bør foretas med 4 ukers intervall eller mer.

Erfaring med Zocor hos barn før puberteten er begrenset.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor simvastatin eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Aktiv leversykdom eller vedvarende økning i serum transaminaser av ukjent årsak
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)
- Samtidig inntak av potente CYP3A4-hemmere (f. eks. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig bruk av gemfibrosil, ciklosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myopati / rabdomyolyse

Som andre HMG-CoA reduktasehemmere kan simvastatin i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-CK)-verdier mer enn 10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan enkelte ganger vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, og dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Risikoen for myopati øker med høye nivåer av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet i plasma.

Som for andre HMG-CoA reduktasehemmere er risikoen for myopati/rabdomyolyse doserelatert. I en klinisk studiedatabase hvor 41 413 pasienter ble behandlet med Zocor, hvor 24 747 (ca. 60 %) som var med i studien ble i gjennomsnitt fulgt opp i minst 4 år, var insidensen av myopati ca 0,03 %, 0,08 % and 0,61 % ved bruk av henholdsvis 20, 40 og 80 mg/dag. Pasientene ble nøye overvåket og noen interagerende legemidler ble ekskludert.

I en klinisk studie hvor pasienter med tidligere hjerteinfarkt ble behandlet med Zocor 80 mg/dag (gjennomsnittlig oppfølging 6,7 år) var insidensen på myopati ca. 1,0 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter behandlet med 20 mg/dag. Ca. halvparten av disse tilfellene av myopati forekom i løpet av det første året med behandling. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende år med behandling var ca. 0,1 % (se pkt. 4.8 og 5.1).

Risikoen for myopati er større hos pasienter som bruker simvastatin 80 mg sammenlignet med andre statinbaserte behandlinger med lik LDL-C-reducerende effekt. Derfor bør Zocor 80 mg bare brukes av pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålet med lavere doser, og når fordelene forventes å oppveie den potensielle risikoen. Pasienter som bruker simvastatin 80 mg og som må ta et legemiddel som fører til interaksjoner, bør ta en lavere dose simvastatin eller et alternativt statinbasert regime med mindre potensielle legemiddelinteraksjoner (se under Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler og pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (S-CK) bør ikke måles rett etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternative årsak til S-CK-økning, da dette kan vanskeliggjøre tolkningen av resultatene. Hvis S-CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger øvre normalgrense), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandling

Alle pasienter som starter behandling med simvastatin, eller som får økt dosen av simvastatin, bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse. For å etablere et referansenivå bør S-CK måles før behandlingen starter i følgende tilfeller:

- Eldre (≥65 år)
- Kvinner

- Nyresvikt
- Ukontrollert hypothyreose
- Tidligere erkjent eller familiær arvelig muskelsykdom
- Tidligere muskelpåvirkning med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk.

I slike tilfeller må risikoen ved behandlingen veies opp mot mulige fordeler, og klinisk overvåking anbefales. Dersom pasienten tidligere har opplevd muskelsykdom under behandling med et fibrat eller et statin, må behandling med en annen substans innenfor samme klasse bare innledes med forsiktighet. Ved signifikant forhøyet S-CK før behandling ($>5 \times \text{ULN}$), bør behandlingen ikke startes.

Under behandling

Dersom muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling med et statin, skal S-CK-nivåene måles. Dersom nivåene er signifikant forhøyet ($>5 \times \text{ULN}$) og ikke er målt rett etter fysisk aktivitet, skal behandlingen avbrytes. Dersom muskelsymptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv om S-CK-nivåene er $<5 \times \text{ULN}$, kan det vurderes å avbryte behandlingen. Ved mistanke om myopati av annen årsak skal behandlingen avbrytes.

Dersom symptomene går tilbake og S-CK-nivåene blir normale igjen, kan gjenoppstart med statinet eller ny behandling med et annet statin overveies, med laveste dose og tett oppfølging.

Høyere hyppighet av myopati har blitt observert hos pasienter titrert opp til 80 mg dose (se pkt. 5.1). Periodisk S-CK målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati.

Behandling med simvastatin skal avbrytes midlertidig noen få dager før større kirurgiske inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår.

Tiltak for å redusere risikoen for myopati forårsaket av interaksjon med legemidler (se også pkt. 4.5)

Risikoen for myopati og rbdomyolyse øker signifikant ved samtidig bruk av simvastatin og potente hemmere av CYP3A4 (som itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), nefazodon), gemfibrozil, ciklosporin og danazol. Bruk av disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Risikoen for myopati og rbdomyolyse øker også ved samtidig bruk av amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem ved noen doser av simvastatin (se pkt. 4.2 og 4.5). Risikoen for myopati, inkludert rbdomyolyse, kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5).

Derfor er bruk av simvastatin sammen med CYP3A4-hemmerne itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Dersom behandling med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må simvastatin seponeres mens behandlingen med disse legemidlene pågår. Dessuten må forsiktighet utvises når simvastatin kombineres med visse andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig inntak av grapefrukt-juice og simvastatin bør unngås. Samtidig bruk av simvastatin og gemfibrozil er kontraindisert (se pkt. 4.3). På grunn av økt risiko for myopati og rbdomyolyse bør ikke simvastatindosen overskride 10 mg daglig hos pasienter som samtidig bruker andre fibrater unntatt fenofibrat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Forsiktighet utvises når fenofibrat forskrives sammen med simvastatin, da begge substansene kan gi myopati når de brukes alene.

Kombinasjon av simvastatin i høyere doser enn 20 mg daglig sammen med amiodaron, amlodipin, verapamil eller diltiazem bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.5).

Pasienter som bruker andre legemidler, som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4, samtidig med simvastatin kan ha en økt risiko for myopati spesielt ved høye doser av simvastatin.

Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med bruk av HMG-CoA reduktasehemmere samtidig med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre som begge kan forårsake myopati når de gis alene.

Leger som overveier kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre bør nøye overveie fordeler og risiko og bør nøye monitorere pasientene for eventuelle tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakheter, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen av legemidlene økes.

I en interimanalyse av en pågående endepunktsstudie identifiserte en uavhengig sikkerhetsmonitoreringskomité en høyere insidens enn forventet av myopati hos kinesiske pasienter som tok simvastatin 40 mg og nikotinsyre/laropiprant 2000 mg/40 mg. Det bør derfor utvises forsiktighet når kinesiske pasienter behandles samtidig med simvastatin (spesielt doser av 40 mg simvastatin eller høyere) og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre. Fordi risikoen for myopati ved bruk av statiner er doserelatert, er bruk av simvastatin 80 mg sammen med lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre ikke anbefalt hos kinesiske pasienter. Det er ikke kjent om risikoen for myopati øker hos andre asiatiske pasienter som behandles samtidig med simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre.

Hvis det anses som nødvendig bør pasienter, som bruker fusidinsyre og simvastatin samtidig, følges nøye opp (se pkt. 4.5). Midlertidig stans i behandlingen med simvastatin kan overveies.

Hepatiske effekter

I kliniske studier er det sett vedvarende økning i serum transaminaser (til >3 x ULN) hos enkelte voksne pasienter som fikk simvastatin. Verdiene ble vanligvis langsomt normalisert ved midlertidig avbrudd eller seponering av simvastatin.

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver før behandlingen starter og deretter når det er klinisk indisert. Pasienter som titreres opp til 80 mg dose, må få utført en ekstra test før titrering, 3 måneder etter titrering til 80 mg dosen og deretter periodisk (f. eks. hvert halvår) det første behandlingsåret. Spesiell oppmerksomhet må utvises hos pasienter som utvikler økning i serum transaminaser. Hos disse pasientene må målingene gjentas umiddelbart og deretter utføres oftere. Dersom transaminasenivåene fortsetter å øke, spesielt dersom de øker til 3 x ULN og vedvarer, må simvastatin seponeres. Legg merke til at ALT kan strømme ut fra muskler. Derfor kan økende ALT med CK indikere myopati (se over *Myopati/Rabdomyolyse*).

Preparatet må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol. Som for andre lipidsenkende midler er moderat økning i serum transaminaser (<3 x ULN) rapportert ved behandling med simvastatin. Disse endringene opptrådte kort tid etter oppstart med simvastatinbehandling, var ofte forbigående, var ikke knyttet til andre symptomer, og det var ikke nødvendig å avbryte behandlingen.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har blitt rapportert i forbindelse med noen statiner, inkludert simvastatin, spesielt etter langvaring behandling (se pkt. 4.8). Symptomene kan f. eks. være dyspne, ikke-produktiv hoste og forverring av generell helse (fatigue, vekttap og feber). Hvis man mistenker at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom bør statinbehandlingen avsluttes.

Bruk hos barn og ungdom (10-17 år)

Sikkerhet og effekt av simvastatin hos pasienter 10-17 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi har blitt evaluert i en kontrollert klinisk studie hos unge gutter i Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche. Pasienter som ble behandlet med simvastatin hadde en bivirkningsprofil generelt lik pasienter som ble behandlet med placebo. **Doser større enn 40 mg har ikke blitt undersøkt i disse populasjonene.** I denne begrensede kontrollerte studien var det ingen synlig effekt på vekst eller seksuell modning hos unge gutter eller jenter (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1). Unge jenter bør rådes til å bruke egnet prevensjonsmiddel under behandling med simvastatin (se pkt. 4.3 og 4.6). Hos pasienter <18 år har sikkerhet og effekt ikke blitt undersøkt for behandlingsperioder >48 uker, og langtidseffekt på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ikke kjent. Simvastatin har ikke blitt undersøkt hos pasienter yngre enn 10 år, barn før puberteten eller jenter før menarche.

Hjelpstoff

Dette produktet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har bare blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner

Interaksjoner med lipidsenkende legemidler kan gi myopati når de gis alene

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, øker ved samtidig behandling med fibrater. I tillegg er det en farmakokinetisk interaksjon med gemfibrosil som fører til økt plasmanivå av simvastatin (se nedenfor *Farmakokinetiske interaksjoner* og pkt. 4.3 og 4.4). Ved samtidig inntak av simvastatin og fenofibrat er det ikke vist at risikoen for myopati er større enn summen av individuell risiko for hver substans. Tilstrekkelige bivirkningsdata og farmakokinetiske data er ikke tilgjengelig for andre fibrater. Sjeldne tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Forskrivningsanbefalinger for substanser som gir interaksjoner med simvastatin, er oppsummert i tabellen nedenfor (Ytterligere detaljer er gitt i teksten se også pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**Legemiddelinteraksjoner som er assosiert med økt risiko
for myopati/rabdomyolyse**

Substanser som kan gi interaksjon	Forskrivningsanbefalinger
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir) Nefazodon Ciklosporin, Danazol Gemfibrosil	Kontraindisert i kombinasjon med simvastatin
Andre fibrater (unntatt fenofibrat)	Simvastatindosen bør ikke overskride 10 mg daglig.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem	Simvastatindosen bør ikke overskride 20 mg daglig.
Fusidinsyre	Pasienter bør følges tett opp. Midlertidig stans i behandlingen med simvastatin kan overveies.
Grapefrukt juice	Unngå grapefrukt juice under behandling med simvastatin.

Andre legemidlers effekt på simvastatin

Interaksjoner som involverer CYP3A4-hemmere

Simvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4. Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rabdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet i plasma ved behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV- proteasehemmere (f. eks. nelfinavir) og nefazodon. Samtidig behandling med itraconazol førte til mer enn 10 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre (den aktive betahydroksysyre-metabolitten). Telitromycin førte til en 11 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre.

Kombinasjon med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f. eks. nelfinavir), erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon gemfibrosil, ciklosporin og danazol er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dersom behandling med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må simvastatin seponeres så lenge behandlingen varer. Forsiktighet utvises når simvastatin kombineres med andre mindre potente CYP3A4-hemmere: flukonazol, verapamil, diltiazem (se pkt. 4.2 og 4.4).

Flukonazol

Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved samtidig bruk av simvastatin og flukonazol (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Risikoen for myopati/rabdomyolyse øker ved samtidig inntak av ciklosporin og simvastatin. Derfor er bruk sammen med ciklosporin kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4). Mekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men ciklosporin øker AUC for HMG-CoA reduktasehemmere. Det antas at ciklosporin øker AUC for simvastatin delvis ved å hemme CYP3A4.

Danazol

Risikoen for myopati og rbdomyolyse øker ved samtidig bruk av danazol og simvastatin. Derfor er samtidig bruk av danazol kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil øker AUC for simvastatinsyre 1,9 ganger, antakelig på grunn av hemming av omdannelsen via glukuronisering (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk av gemfibrosil er kontraindisert.

Amiodaron

Risikoen for myopati og rbdomyolyse øker ved bruk av amiodaron sammen med simvastatin (se pkt. 4.4). I en klinisk studie var myopati rapportert hos 6 % av pasientene som fikk simvastatin 80 mg og amiodaron. Derfor bør dosen av simvastatin ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amiodaron.

Kalsiumkanalblokkere

- *Verapamil*

Risiko for myopati og rbdomyolyse øker ved samtidig bruk av verapamil og simvastatin 40 mg eller 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med verapamil til en 2,3 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig delvis på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med verapamil.

- *Diltiazem*

Risiko for myopati og rbdomyolyse øker ved samtidig bruk av diltiazem og simvastatin 80 mg (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie førte samtidig behandling med diltiazem til en 2,7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre, antakelig på grunn av hemming av CYP3A4. Derfor bør simvastatindosen ikke overskride 40 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med diltiazem.

- *Amlodipin*

Pasienter som behandles samtidig med amlodipin og simvastatin har en økt risiko for myopati. I en farmakokinetisk studie førte samtidig bruk av amlodipin til en 1,6 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Derfor bør dosen av simvastatin ikke overskride 20 mg daglig hos pasienter som samtidig behandles med amlodipin.

Moderate hemmere av CYP3A4

Pasienter som bruker andre legemidler, som har en moderat hemmende effekt på CYP3A4, samtidig med simvastatin kan ha en økt risiko for myopati spesielt ved høye doser av simvastatin.

Nikotinsyre

Sjeldne tilfeller av myopati/rbdomyolyse har blitt forbundet med samtidig bruk av simvastatin og lipidsenkende doser (≥ 1 g/dag) av nikotinsyre. I en farmakokinetisk studie resulterte samtidig bruk av en enkel dose av 2 g nikotinsyre med forlenget frigivelse og simvastatin 20 mg i en beskjeden økning i AUC av simvastatin og simvastatinsyre og C_{\max} av plasmakonsentrasjonen av simvastatinsyre.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati kan øke ved samtidig bruk av fusidinsyre og statiner inkludert simvastatin. Isolerte tilfeller av rbdomyolyse er rapportert med simvastatin. Midlertidig stans i behandlingen med simvastatin kan overveies. Hvis det anses som nødvendig bør pasienter som bruker fusidinsyre og simvastatin samtidig følges nøye opp (se pkt. 4.4).

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (mer enn 1 liter daglig) og simvastatin førte til 7 ganger økning i eksponering for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden førte også til 1,9 ganger økning. Inntak av grapefruktjuice under behandling med simvastatin bør derfor unngås.

Kolkisin

Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rbdomyolyse rapportert hos pasienter med nyresvikt. Tett klinisk overvåking av slike pasienter som tar denne kombinasjonen er anbefalt.

Rifampicin

Da rifampicin er en potent CYP3A4-induser kan pasienter som gjennomgår langtidsbehandling med rifampicin (f. eks. behandling av tuberkulose) oppleve at effekten av simvastatin reduseres. I en farmakokinetisk studie hos normale frivillige var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig bruk med rifampicin.

Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin har myopati blitt rapportert, men dataene er begrensede.

Rifampicin

På grunn av at rifampicin er en induser av P450 3A4 må nivået av kolestrol i plasma overvåkes hos pasienter som langtidsbehandles med rifampicin (f. eks. behandling av tuberkulose) og samtidig tar simvastatin. Simvastatindosen må justeres hensiktsmessig for å sikre en tilfredsstillende reduksjon av lipidnivået. I en farmakokinetisk studie med normale frivillige var området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig bruk med rifampicin.

Effekt av simvastatin på farmakokinetikken av andre legemidler

Simvastatin har ingen hemmende effekt på cytokrom P450 3A4. Det forventes derfor ikke at simvastatin påvirker plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via cytokrom P450 3A4.

Orale antikoagulantia

I to kliniske studier, en med friske frivillige og den andre med pasienter med hyperkolesterolemi, førte simvastatin 20-40 mg daglig til en moderat forsterket effekt av kumarin antikoagulantia: protrombintiden, angitt som International Normalized Ratio (INR), økte fra et utgangspunkt på 1,7 til 1,8 i studien med friske frivillige og fra 2,6 til 3,4 i studien med pasienter. Svært sjeldne tilfeller av økning i INR er rapportert. Hos pasienter som tar kumarin antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før simvastatinbehandlingen startes og ofte nok i løpet av den tidlige behandlingsfasen til å sikre at protrombintiden ikke endres signifikant. Når en stabil protrombintid er dokumentert, kan protrombintiden måles ved de intervallene som vanligvis anbefales for pasienter som behandles med kumarin antikoagulantia. Dersom simvastatindosen endres eller seponeres, må samme prosedyre gjentas. Behandling med simvastatin er ikke knyttet til blødninger eller endring i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Zocor er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Sikkerheten hos gravide er ikke fastlagt. Det har ikke vært utført kliniske studier med simvastatin hos gravide. Det er rapportert sjeldne tilfeller av medfødte skader etter intrauterin eksponering med HMG-CoA reductasehemmere. I en analyse av omtrent 200 graviditeter som ble fulgt prospektivt etter eksponering for Zocor eller annen nær beslektet HMG-CoA reductasehemmer i første trimester, var imidlertid insidensen av medfødte skader sammenlignbar med det man ser i normalbefolkningen. Antallet graviditeter var statistisk tilstrekkelig til å ekskludere en 2,5 ganger eller større økning i medfødte skader sammenlignet med normal insidens.

Selv om det ikke er vist at insidensen av medfødte skader hos barnet til pasienter som tar Zocor eller andre nært beslektede HMG-CoA reductasehemmere, avviker fra det man ser i normalbefolkningen, kan morens behandling med Zocor redusere fosterets nivå av mevalonat som er et forstadium i biosyntesen av kolestrol. Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. Derfor må Zocor ikke brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide

eller mistenker at de er gravide. Behandling med Zocor må opphøre så lenge svangerskapet varer, eller til det er bekreftet at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om simvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Fordi mange legemidler utskilles i morsmelk, og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger, må kvinner som tar Zocor, ikke amme (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zocor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må man imidlertid ta i betraktning at svimmelhet er rapportert i sjeldne tilfeller etter markedsføring.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkningene nedenfor, som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring, er kategorisert basert på en vurdering av insidensen i store placebokontrollerte kliniske langtidsstudier, inkludert HPS og 4S med henholdsvis 20 536 og 4444 pasienter (se pkt. 5.1). I HPS-studien ble bare alvorlige bivirkninger og myalgi, økning i serum transaminaser og S-CK rapportert. I 4S-studien ble alle bivirkningene som er oppført nedenfor, rapportert. Dersom insidensen ved simvastatinbehandling var mindre eller lik insidensen ved placebo i disse studiene og dersom det var omtrent like mange spontant rapporterte hendelser med sannsynlig årsakssammenheng, ble bivirkningene kategorisert som "sjeldne".

I HPS-studien (se pkt. 5.1), hvor det deltok 20 536 pasienter som ble behandlet med Zocor 40 mg/dag (n = 10 269) eller placebo (n = 10 267), var sikkerhetsprofilen sammenlignbar for pasienter som fikk Zocor 40 mg og pasienter som fikk placebo i de gjennomsnittlig 5 årene som studien varte. Avbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar (4,8 % hos pasienter behandlet med Zocor 40 mg, sammenlignet med 5,1 % hos pasienter behandlet med placebo). Insidensen av myopati var <0,1 % hos pasienter behandlet med Zocor 40 mg. Økning i transaminaser (>3 x ULN bekreftet ved gjentatt testing) forekom hos 0,21 % (n = 21) av pasientene som ble behandlet med Zocor 40 mg, sammenlignet med 0,09 % (n = 9) av pasientene som ble behandlet med placebo.

Frekvensen av bivirkninger er rangert på følgende måte: Svært vanlige (>1/10), Vanlige (≥1/100, <1/10), Mindre vanlige (≥1/1000, <1/100), Sjeldne (≥1/10 000, <1/1000), Svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: anemi

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: insomni

Ikke kjent: depresjon

Neurologiske sykdommer

Sjeldne: hodepine, parestesi, svimmelhet, perifer neuropati

Svært sjeldne: svekket hukommelse

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent: interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.4)

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: forstoppelse, abdominalsmerter, flatulens, dyspepsi, diaré, kvalme, oppkast, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: hepatitt/gulsott

Svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: utslett, kløe, alopeci

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: myopati* (inkludert myositt), rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt (se pkt. 4.4), myalgi, muskelkramper

*I en klinisk studie forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med Zocor 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % vs 0,02 %) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ikke kjent: tendonopati, av og til med komplisert ruptur

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: erektil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: asteni

Et syndrom som tilsynelatende skyldes overømfintlighet, er rapportert i sjeldne tilfeller. Det omfatter noen av følgende kjennetegn: angioødem, lupus-lignende syndrom, reumatisk polymyalgi, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt SR, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivitet, feber, rødme, dyspne og generell sykdomsfølelse.

Undersøkelser

Sjeldne: økning i serumtransaminaser (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase) (se pkt. 4.4, *Hepatiske effekter*), økning i alkalisk fosfatase; forhøyet S-CK-nivå (se pkt. 4.4).

Følgende tilleggsbivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med noen statiner:

- søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- hukommelsestap
- seksuell dysfunksjon

Barn og ungdom (10-17 år)

I en 48 ukers studie med barn og ungdom (gutter Tanner stadium II eller høyere og jenter som er minst ett år etter menarche) 10-17 år gamle med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (n=175) var sikkerhet og toleranse i gruppen behandlet med Zocor generelt lik gruppen behandlet med placebo. Langtidseffekten på fysisk, intellektuell og seksuell modning er ukjent. Det finnes ikke tilgjengelig tilstrekkelig med data etter ett år med behandling (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.9 Overdosering

Noen få tilfeller av overdosering er hittil rapportert. Den største dosen som ble tatt var 3,6 g. Alle pasientene kom seg uten skadelige ettervirkninger. Det er ingen spesifikk behandling av overdosering. Symptomatiske tiltak og støttetiltak bør iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA reduktasehemmer

ATC kode: C10A A01

Simvastatin er et inaktivt lakton som etter oralt inntak hydrolyseres i leveren til den tilhørende aktive betahydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA reduktase (3 hydroksey-3 metylglutaryl CoA reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat som er et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Zocor reduserer både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL dannes fra very-low-density protein (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL reseptoren med høy affinitet. Mekanismen bak den LDL-senkende effekten av Zocor kan involvere både reduksjon av konsentrasjonen av VLDL-kolesterol (VLDL-C) og stimulering av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-C. Apolipoprotein B reduseres også betydelig ved behandling med Zocor. I tillegg fører Zocor til en moderat økning i HDL-C og reduserer plasma triglyserider. Som et resultat av disse endringene blir forholdet mellom totalkolesterol og HDL-C og mellom LDL-C og HDL-C redusert.

Pasienter med høy risiko for koronar hjertesykdom (CHD) eller med eksisterende koronar hjertesykdom

I Heart Protection Study (HPS) ble effekten av Zocor vurdert hos 20 536 pasienter (alder 40 – 80 år), med eller uten hyperlipidemi og med koronar hjertesykdom, annen okklusiv arteriesykdom eller diabetes mellitus. I denne studien ble 10 269 pasienter behandlet med Zocor 40 mg daglig, og 10 267 pasienter ble behandlet med placebo i gjennomsnittlig 5 år. Ved studiestart hadde 6793 pasienter (33 %) LDL-C-nivå under 116 mg/dl, 5063 pasienter (25 %) hadde nivåer mellom 116 mg/dl og 135 mg/dl, og 8680 pasienter (42 %) hadde nivåer høyere enn 135 mg/dl.

Behandling med Zocor 40 mg daglig reduserte risikoen for død uansett årsak signifikant sammenlignet med placebo (1328 [12,9 %] for pasienter behandlet med simvastatin mot 1507 [14,7 %] for pasienter behandlet med placebo, $p = 0,0003$). Dette skyldtes en 18 % reduksjon i antall koronare dødsfall (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %], $p = 0,0005$, absolutt risikoreduksjon 1,2 %). Reduksjonen i ikke-vaskulær død nådde ikke statistisk signifikans. Zocor reduserte også risikoen for alvorlige koronare hendelser (et sammensatt endepunkt som besto av ikke-fatal myokardinfarkt eller dødsfall som skyldes CHD) med 27 % ($p < 0,0001$). Zocor reduserte behovet for å gjennomgå koronare revaskulariseringsprosedyrer (inkludert koronar arterie bypasstransplantasjon eller perkutan transluminal koronar angioplastikk) og perifere og andre ikke-koronare revaskulariseringsprosedyrer med henholdsvis 30 % ($p < 0,0001$ %) og 16 % ($p = 0,006$). Zocor reduserte risikoen for slag med 25 % ($p < 0,0001$). Dette skyldtes en 30 % reduksjon i iskemisk slag ($p < 0,0001$ %). I subgruppen av pasienter med diabetes reduserte Zocor i tillegg risikoen for å utvikle makrovaskulære komplikasjoner, inkludert perifere revaskulariseringsprosedyrer (kirurgi eller angioplastikk), amputasjon av underekstremiteter eller leggsår med 21 % ($p = 0,0293$). Den proporsjonale reduksjonen i forekomst av hendelser var lik i alle undergrupper av pasienter som inngikk i studien, inkludert pasienter uten koronarsykdom men med cerebrovaskulær eller perifer arteriesykdom, menn og kvinner, alder enten under eller over 70 år ved inklusjon i studien, med eller uten hypertensjon, og særlig de med LDL kolesterol under 3,0 mmol/l ved inklusjon i studien.

I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ble effekten av behandling med Zocor på total dødelighet vurdert hos 4.444 pasienter med CHD og utgangsverdi for kolesterol 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). I denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudien ble pasienter med angina eller et tidligere gjennomgått myokardinfarkt (MI) behandlet med diett, standard behandling og enten Zocor 20-40 mg daglig ($n = 2.221$) eller placebo ($n = 2.223$). Median varighet var 5,4 år. Zocor reduserte risikoen for død med 30 % (absolutt risikoreduksjon 3,3 %). Risikoen for død på grunn av CHD ble redusert med 42 % (absolutt risikoreduksjon 3,5 %). Zocor reduserte også risikoen for å få en alvorlig koronar hendelse (død på grunn av CHD pluss stille ikke-fatalt MI verifisert av sykehus) med 34 %. Videre reduserte Zocor signifikant risikoen for dødelige og ikke-dødelige cerebrovaskulære hendelser (slag og forbigående iskemiske anfall) med 28 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på ikke-kardiovaskulær dødelighet.

Studien på effekt av tilleggsreduksjon i kolesterol og homocystein (SEARCH) evaluerte effekten av behandlingen med Zocor 80 mg versus 20 mg (gjennomsnitt oppfølging 6,7 år) på alvorlige vaskulære hendelser (MVEs definert som fatal CHD, ikke-fatal MI, koronar revaskularisasjonsprosedyre, ikke-fatal eller fatalt slag, eller perifer revaskularisasjonsprosedyre) hos 12 064 pasienter med tidligere hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av MVEs mellom de to gruppene: Zocor 20 mg (n=1553; 25,7 %) vs. Zocor 80 mg (n=1477; 24,5 %), RR 0,94, 95 % CI: 0,88 til 1,01. Den absolutte forskjellen i LDL-C mellom gruppene i løpet av studien var $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Sikkerhetsprofilene var like mellom de to behandlede gruppene, bortsett fra at forekomsten av myopati var ca. 1,0 % hos pasientene behandlet med Zocor 80 mg sammenlignet med 0,02 % hos pasientene behandlet med 20 mg. Ca. halvparten av disse tilfellene med myopati forekom i løpet av det første året med behandling. Forekomsten av myopati i løpet av hvert påfølgende år med behandling var ca. 0,1 %.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi

I studier hvor effekt og sikkerhet av simvastatin 10, 20, 40 og 80 mg daglig ble sammenlignet hos pasienter med hyperkolesterolemi, var gjennomsnittlig reduksjon i LDL-C henholdsvis 30, 38, 41 og 47 %. I studier hos pasienter med kombinert hyperlipidemi som ble behandlet med 40 mg og 80 mg simvastatin, var median reduksjon i triglyserider henholdsvis 28 og 33 % (placebo: 2 %), og gjennomsnittlig økning i HDL-C var henholdsvis 13 og 16 % (placebo: 3 %).

Kliniske studier hos barn og ungdom (10-17 år)

I en dobbeltblind placebokontrollert studie ble 175 pasienter (99 gutter Tanner stadium II eller høyere og 76 jenter som er minst ett år etter menarche) 10-17 år gamle (gjennomsnittsalder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (heFH) randomisert til enten simvastatin eller placebo i 24 uker (basis studie). Krav for å delta i studien var LDL-C utgangsnivå mellom 160 og 400 mg/dl og minst en av foreldrene med LDL-C nivå >189 mg/dl. Dosen av simvastatin (en gang daglig om kvelden) var 10 mg de første 8 ukene, 20 mg de neste 8 ukene, og etter det 40 mg. 144 pasienter, som ble valgt ut til å fortsette behandlingen i 24 uker, fikk simvastatin eller placebo.

Zocor reduserte signifikant plasmanivåene av LDL-C, TG og Apo B. Resultatene fra 48 ukers forlengelse av studien var sammenlignbare med dem observert i basis studien. Etter 24 uker med behandling var gjennomsnittsverdi av LDL-C 124,9 mg/dl (range 64,0-289,0 mg/dl) i gruppen med Zocor sammenlignet med 207,8 mg/dl (range 128,0-334,0 mg/dl) i placebogruppen.

Etter 24 uker med behandling av simvastatin (dose økning fra 10, 20 og opptil 40 mg daglig med 8 ukers intervaller), reduserte Zocor gjennomsnitt LDL-C med 36,8 % (placebo: 1,1 % økning fra utgangspunktet), Apo B med 32,4 % (placebo: 0,5 %) og median TG-nivået med 7,9 % (placebo: 3,2 %) og økte HDL-C gjennomsnittsnivåer på 8,3 % (placebo: 3,6 %). Nyttien av Zocor på kardivaskulære hendelser hos barn etter langtidsbruk er ikke kjent.

Sikkerhet og effekt av doser over 40 mg har ikke blitt undersøkt hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Langtidseffekt av behandling med simvastatin i barndommen for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke kjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres *in vivo* til den tilsvarende betahydroksysyren som er en potent hemmer av HMG-CoA reductase. Hydrolysen foregår hovedsakelig i leveren. Hydrolysehastigheten i plasma hos mennesker er svært langsom.

Farmakokinetiske egenskaper har blitt evaluert hos voksne. Farmakokinetiske data hos barn og ungdom er ikke tilgjengelig.

Absorpsjon

Simvastatin absorberes godt hos mennesker og gjennomgår utbredt første-passasje ekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av leverens blodgjennomstrømming. Leveren er hovedorganet for virkningen av den aktive formen. Betahydrokssyrens tilgjengelighet i systemisk sirkulasjon etter en oral dose simvastatin er funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av aktive hemmere nås omtrent 1-2 timer etter inntak av simvastatin. Samtidig inntak av mat påvirker ikke absorpsjonen.

Farmakokinetikken av enkel og gjentatt dose simvastatin viste at legemidlet ikke akkumuleres ved gjentatt dosering.

Fordeling

Proteinbinding av simvastatin og dets aktive metabolitt er >95 %.

Utskillelse

Simvastatin metaboliseres av CYP3A4 (se pkt. 4.3 og 4.5). Hovedmetabolittene av simvastatin i humant plasma er betahydrokssyren og fire andre aktive metabolitter. Etter en oral dose radioaktivt simvastatin til menneske ble 13 % av radioaktiviteten utskilt i urinen og 60 % i fæces i løpet av 96 timer. Mengden som ble gjenfunnet i fæces, representerer både absorberte legemiddelekvivalenter som utskilles i gallen og uabsorbert legemiddel. Etter intravenøs injeksjon av betahydrokssyre-metabolitten var gjennomsnittlig halveringstid 1,9 timer. Gjennomsnittlig ble bare 0,3 % av den intravenøse dosen utskilt i urinen som hemmere.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle dyrestudier for å vise farmakodynamikk, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet og karsinogen effekt viser at det ikke er annen risiko for pasienten enn det man kan forvente ut fra den farmakologiske virkningsmekanismen. Ved høyeste tolererte doser hos både rotte og kanin førte simvastatin ikke til misdannelser hos fostre og hadde ingen effekt på fruktbarhet, reproduksjonsevne eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

butylhydroksyanisol (E320)
askorbinsyre (E300)
sitronsyremonohydrat (E330)
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
pregelatinisert stivelse
magnesiumstearat (E572)
laktosemonohydrat

Drasjering

hypromellose (E464)
hydroksypropylcellulose (E463)
titandioksid (E171)
talkum (E553b)
gult jernoksid (E172) (10 og 20 mg tabletter)
rødt jernoksid (E172) (10, 20, 40 og 80 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Utløpsdato er merket på kartongen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zocor 10 mg

Blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 1, 4, 10,14,15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 eller 100 tabletter.

Blisterpakninger sammensatt av polyvinylklorid (PVC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 4, 10, eller 28 eller 30 tabletter.

Gulbrun glassflaske med metallokk i pakninger på 30 eller 50 tabletter.

Polypropylen flasker med 50 tabletter

HDPE bokser med 30, 50 eller 100 tabletter

Endose blisterpakning av trilaminat film sammensatt av polyvinyl klorid(PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 49 eller 500 tabletter.

Zocor 20 mg

Blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 1, 4, 10,14,15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 168 tabletter.

Blisterpakninger sammensatt av polyvinylklorid (PVC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 14, 28, 30, 50 eller 90 tabletter.

Gulbrun glassflaske med metallokk i pakninger på 30 eller 50 tabletter.

Polypropylenflasker med 50 tabletter.

HDPE bokser med 30, 50 eller 100 tabletter.

Endose blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 28, 49, 84, 98 eller 500 tabletter.

Zocor 40 mg

Blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 1, 4, 7, 10,14,15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, eller 168 tabletter.

Blisterpakninger sammensatt av polyvinylklorid (PVC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 7, 14, 28, 30, 49, 50 eller 90 tabletter.

Gulbrun glassflaske med metallokk i pakninger på 30 eller 50 tabletter.

Polypropylenflasker med 50 tabletter.

HDPE bokser med 30, 50 eller 100 tabletter.

Endose blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 28, 49, 98 eller 100 tabletter.

Zocor 80 mg

Blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, eller 100 tabletter.

HDPE bokser med 100 tabletter.

Endose blisterpakninger av trilaminat film sammensatt av polyvinylklorid (PVC)/Polyetylen (PE)/Polyvinylidinklorid (PVDC) forseglet med aluminiumsfolie i pakninger på 28, 49, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nederland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

7907 (10 mg), 7908 (20 mg), 94-3357 (40 mg), 97-3651 (80 mg).

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN/SISTE FORNYELSE

10 mg og 20 mg: 08.09.1993 / 10.03.2009

40 mg: 28.06.1995 / 10.03.2009

80 mg: 28.04.1999 / 10.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

13.03.2012