

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKE
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Dänemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anschrift</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DIE VON DER EMEA VORGELEGT WURDEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ZOCOR UND ASSOZIIERTEN NAMEN (siehe Anhang I)

- Qualitätsaspekte

Es wurden keine wesentlichen Qualitätsprobleme festgestellt.

Die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) wurden harmonisiert, mit Ausnahme der Abschnitte, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 6) landesabhängig eingefügt werden müssen.

- Wirksamkeitsaspekte

Nachfolgend sind die Unterschiede aufgelistet, die zuvor in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der verschiedenen EU-Mitgliedstaaten bestanden:

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Staaten geltenden gemeinsamen Text vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da Unterschiede zwischen den nationalen Zulassungen bezüglich der folgenden Anwendungen von Zocor bestanden:

Die sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen ist in allen Mitgliedstaaten sowie Island und Norwegen zugelassen worden. Der Wortlaut (und deshalb auch die genaue Bedeutung) des Anwendungsgebietes unterscheidet sich jedoch sehr stark von Land zu Land.

Die primäre Hypercholesterinämie (Typen IIa und IIb nach Fredrickson) ist in allen Mitgliedstaaten sowie Island und Norwegen zugelassen worden. Der Wortlaut (und deshalb auch die genaue Bedeutung) des Anwendungsgebietes unterscheidet sich jedoch sehr stark zwischen den einzelnen national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels.

Die Indikation für die Dysbetalipoproteinämie (Fredrickson-Typ III) ist nur in einigen Mitgliedstaaten genehmigt worden.

Die Indikation für die Hypertriglyceridämie (Fredrickson-Typ IV) ist nur in einigen Mitgliedstaaten genehmigt worden.

Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist Zocor in einigen Mitgliedstaaten als "Zusatztherapie zur Diät und anderen nicht diätetischen Maßnahmen, wenn diese Maßnahmen unzureichend sind" zugelassen und in anderen als "Zusatztherapie zur Diät und anderen nicht diätetischen Maßnahmen, wenn die Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen unzureichend sind."

- **Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie, Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie.**

Es hat sich gezeigt, dass Simvastatin sowohl normale als auch erhöhte Spiegel von Low-Density-Lipoproteinen (LDL) senkt. LDL werden aus Very-Low-Density-Protein (VLDL) gebildet und überwiegend vom hochaffinen LDL-Rezeptor katabolisiert. Der Mechanismus der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin kann sowohl die Senkung der VLDL-Cholesterinkonzentration als auch die Induktion des LDL-Rezeptors umfassen und damit zur verminderten Bildung und zum erhöhten

Abbau von LDL-Cholesterin führen. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt während der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls stark ab. Außerdem erhöht Simvastatin in mäßigem Grad das High-Density-Lipoprotein-(HDL)-Cholesterin und senkt die Plasmatriglyceride. Infolge dieser Veränderungen werden die Verhältnisse von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin verringert.

- **Dysbetalipoproteinämie**

Eine Indikation für die Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipidämie nach Fredrickson) ist in 6 Mitgliedstaaten (Österreich, Frankreich, Island, Irland, Niederlande und Portugal) genehmigt worden. Diese Indikation stützt sich vor allem auf die Studie 133, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung zur Beurteilung der Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie (erhöhten Cholesterin- und Triglyceridspiegeln). Dieser Zustand schließt eine Reihe von Krankheiten ein, wie z.B. die familiäre kombinierte Hyperlipidämie, andere ungenügend charakterisierte polygene Syndrome und die Dysbetalipoproteinämie.

Die Studie umfasste Frauen und Männer im Alter von 21 bis 70 Jahren mit kombinierter Hyperlipidämie, definiert als LDL-Cholesterinspiegel über 130 mg/dl und Triglyceridspiegel zwischen 300 und 700 mg/dl in den Wochen -4 und -2. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus konnten an der Studie teilnehmen, sofern ihr Hämoglobin A_{1c} in der Woche -4 nicht $\leq 10\%$ betrug.

Einhundertunddreißig Patienten erhielten randomisiert eine Behandlung mit 80 mg Simvastatin, 40 mg Simvastatin oder Placebo. Das primäre Studienziel bestand darin, die LDL-Cholesterin-senkende Wirksamkeit von Simvastatin 80 mg/Tag plus Diät und Simvastatin 40 mg/Tag plus Diät im Vergleich zur Diät plus Placebo bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie am Ende eines 6-wöchigen Behandlungszeitraums zu bestimmen.

Die sekundären Studienziele bestanden darin, bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie nach 6-wöchiger Behandlung Folgendes zu beurteilen: (1) die Wirkungen von S 80 mg/Tag + Diät und Simvastatin 40 mg/Tag + Diät im Vergleich zur Diät + Placebo auf VLDL-Cholesterin, Triglyceride, Nicht-HDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, (2) die Wirkungen von Simvastatin 80 mg/Tag plus Diät und Simvastatin 40 mg/Tag plus Diät im Vergleich zur Diät plus Placebo auf LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Triglyceride und Nicht-HDL-Cholesterin in einer Untergruppe von Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus (NIDDM, Typ-2-Diabetes mellitus) und (3) die Sicherheit und Verträglichkeit von Simvastatin 80 mg/Tag bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie.

Dosisabhängige prozentuale Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten wurden unter der Behandlung mit Placebo, Simvastatin 40 mg und Simvastatin 80 mg für den primären Endpunkt (LDL-Cholesterin) und für die sekundären Endpunkte (VLDL-Cholesterin, Triglyceride, Nicht-HDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Apolipoprotein A-I) beobachtet. Bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und Typ-2-Diabetes mellitus (n=24 randomisierte Patienten) unterschieden sich die beobachteten dosisabhängigen prozentualen Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten nicht von den bei Nichtdiabetikern beobachteten Veränderungen.

Bei acht Patienten wurde retrospektiv eine Dysbetalipoproteinämie festgestellt, wie die erhöhten Cholesterin- und Triglyceridwerte, das Vorhandensein des Apolipoprotein-E2/2-Genotyps und ein VLDL/Triglyceride-Quotient $\geq 0,25$ zeigten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen präsentiert Daten von 7 Patienten (randomisiert in drei Gruppen) und argumentiert, dass eine hohe und signifikante Wirkung von Simvastatin für alle untersuchten Variablen mit Ausnahme von HDL-Cholesterin festgestellt wurde (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Mediane prozentuale (%) Veränderung (95% CI)

	Placebo	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 80 mg
--	---------	-------------------	-------------------

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

Eine Studie von Stuyt et al. war eine offene Studie an 12 Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie. Nach einer dreiwöchigen Placebophase wurden sie mit steigenden Dosen von Simvastatin (10 mg zweimal täglich, 20 mg zweimal täglich bzw. 40 mg zweimal täglich) über sechs Wochen behandelt. Bei der 80-mg-Dosis nahm der mittlere Serumcholesterinspiegel von $12,30 \pm 4,96$ auf $5,29 \pm 1,24$ mmol/l ab (mittlere Senkung: 54%) und der mittlere Serumtriglyceridspegel nahm von $8,77 \pm 7,16$ auf $3,61 \pm 1,33$ mmol/l ab (-48%); dies war auf eine Abnahme der VLDL- und LDL-Lipide zurückzuführen. Es kam zu einer Abnahme des Verhältnisses von VLDL-Cholesterin zu Serumtriglyceriden sowie der Apolipoproteine B und E, was auf eine Verringerung der Menge an zirkulierenden atherogenen Remnant-Partikeln schließen lässt.

In eine Studie von Feussner et al. wurden 19 Patienten mit Dysbetalipoproteinämie einbezogen, die während einer 30-wöchigen ambulanten Studie mit Simvastatin (20 oder 40 mg täglich) allein oder in Kombination mit Gemfibrozil (450 mg täglich) behandelt wurden.

Mit der 20-mg-Dosis (n=19) nahm der mittlere Plasmacholesterinspiegel um 39,3% ab ($p < 0,05$), und der mittlere Plasmatriglyceridspegel verringerte sich um 41,8% (n.s.). Es kam zu einer Abnahme des VLDL-Cholesterins um 44,8% (n.s.), einer Abnahme des LDL-Cholesterins um 36,5% ($p < 0,01$) und einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 18,1% (n.s.).

Dreizehn (13) Patienten wurden mit 40 mg Simvastatin pro Tag behandelt. Unter diesem Therapieregime kam es zu einer deutlichen Senkung des LDL-Cholesterins um 22,3% ($p < 0,01$). Bei sechs Patienten, deren Hyperlipidämie unter der Monotherapie persistierte, wurde eine Kombinationstherapie mit Simvastatin (40 mg/Tag) und Gemfibrozil (450 mg/Tag) verabreicht. Im Vergleich zu Simvastatin allein bewirkte die zusätzliche Gabe von Gemfibrozil eine weitere Senkung der Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterin um 14,9%, VLDL-Cholesterin um 23,5% und von Triglyceriden um 17,1%, wenngleich dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

Civeira et al. verglichen in einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie die Wirkungen von Gemfibrozil (1200 mg/Tag) und Simvastatin (20 mg/Tag) auf Lipide, Apolipoprotein AI, Apolipoprotein B und Apolipoprotein E sowie auf den Lipid- und Apolipoprotein-B-Gehalt in VLDL, Intermediate-Density-Lipoprotein (IDL), LDL und HDL bei 10 Patienten mit Typ-III-Hyperlipoproteinämie.

Die Spiegel von Gesamtcholesterin, VLDL-Cholesterin, IDL-Cholesterin und Apolipoprotein B nahmen mit beiden Medikamenten ab. Mit Gemfibrozil wurden stärkere Reduktionen von Triglyceriden ($109 \pm 28,2$ mg/dl, $p = 0,005$), VLDL-Cholesterin ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, $p = 0,05$) und VLDL-Triglyceriden ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, $p = 0,003$) als mit Simvastatin erzielt. Die Senkung von LDL-Cholesterin war mit Simvastatin wirksamer als mit Gemfibrozil ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, $p = 0,03$). HDL-Cholesterin war nach Behandlung mit Gemfibrozil um $5,71 \pm 2,37$ mg/dl höher als nach Simvastatin.

- **Hypertriglyceridämie**

Eine Indikation für die Hypertriglyceridämie (Hypertriglyceridämie Typ IV nach Fredrickson) wurde von 4 Mitgliedstaaten (Österreich, Deutschland, Island und Portugal) genehmigt. Diese Indikation stützt sich vor allem auf die Studie 145, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 4-armige Parallelgruppenstudie. Der Randomisierung ging eine 4-wöchige

Vorlaufphase mit Diät/Placebo voraus. Die in Frage kommenden Patienten wurden (im Verhältnis 1:1:1:1) für eine der vier Behandlungen Placebo, Simvastatin 20, 40 oder 80 mg randomisiert.

In die Studie wurden Frauen und Männer im Alter von 18 bis 70 Jahren mit durchschnittlichen Triglyceridwerten von 300 bis 900 mg/dl in den Wochen -4 und -1 aufgenommen. Die niedrigeren der einzelnen Triglyceridwerte mussten $\geq 70\%$ des höheren Wertes betragen. Der höhere Wert musste ≤ 900 mg/dl betragen.

Eine Untergruppe von 116 Patienten mit isolierter Hypertriglyceridämie (Hypertriglyceridämie Typ IV nach Fredrickson) wurde anhand der folgenden Kriterien identifiziert: LDL-Cholesterin-Ausgangswert < 130 mg/dl, da alle Patienten in dieser Studie Triglycerid-Ausgangswerte > 200 mg/dl hatten.

Das primäre Studienziel war, die triglyceridsenkende Wirkung für Placebo, 20-, 40- und 80-mg-Simvastatindosen nach einem 6-wöchigen Behandlungszeitraum bei Patienten mit Hypertriglyceridämie zu beurteilen.

Das sekundäre Studienziel bestand darin, bei Patienten mit Hypertriglyceridämie, die 6 Wochen lang mit Simvastatin behandelt wurden, Folgendes zu beurteilen: (1) die triglyceridsenkende Wirksamkeit von 20-, 40- oder 80-mg-Tagesdosen, (2) die Auswirkung der Triglycerid-Ausgangswerte auf die triglyceridsenkende Wirksamkeit, (3) die Wirkungen von Simvastatin 20, 40 oder 80 mg/Tag auf LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Nicht-HDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Apolipoproteine (Apos) B, A-I, E, C-III sowie auf Fibrinogen, (4) die Wirkungen von Simvastatin 20, 40 oder 80 mg/Tag auf den Stoffwechsel von Lipoprotein-Remnants und (5) die Verträglichkeit von Simvastatin in Dosen von 20, 40 oder 80 mg/Tag.

Wirksamkeitsergebnisse: Für den primären Endpunkt, Triglyceride, die sekundären Endpunkte, LDL-Cholesterin, Apo B, HDL-Cholesterin, Nicht-HDL-Cholesterin und VLDL-Cholesterin waren die Trendtests signifikant für die Wirkungen von Placebo, Simvastatin 20 mg, Simvastatin 40 mg und Simvastatin 80 mg.

In der Untergruppe der Patienten mit isolierter Hypertriglyceridämie wurden mediane prozentuale Veränderungen der Triglyceride von -13,3, -20,7, -20,6 und -33,0% für die Placebo-, Simvastatin-20-mg-, Simvastatin-40-mg- bzw. Simvastatin-80-mg-Behandlungsgruppen beobachtet (siehe Tabelle 3). Der Trendtest für die Wirkung auf die Triglyceride war bei allen Dosierungen vom Placebo bis zu Simvastatin 80 mg signifikant ($p=0,001$). Die Behandlungswirkung der Triglyceridsenkung war signifikant vom Placebo bis zu Simvastatin 40 mg ($p=0,041$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der 20-mg-Behandlung erzielt ($p>0,100$). Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B wurden signifikant gesenkt.

Tabelle 2. Mittlere¹/Mediane² prozentuale Veränderung gegenüber den Ausgangswerten

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

Bei keinem Patienten kam es zu einem Anstieg von ALT und/oder AST $> 3 \times$ Obere Normgrenze (ULN). Ein Patient in der Simvastatin-40-mg-Gruppe hatte einen Anstieg des CK $> 5 \times$ Obere Normgrenze während der Studie, was jedoch vom Prüfarzt nicht als UE gewertet wurde. Es gab keine Hinweise auf einen zunehmenden Trend in der Häufigkeit von CK-Werten $> 5 \times$ Obere Normgrenze bei steigenden Dosen vom Placebo bis zur Simvastatin-80-mg-Dosis. Es war weder eine Myopathie noch ein Anstieg der CK $> 10 \times$ Obere Normgrenze während der Studie zu beobachten.

Wenn die LDL-Cholesterinspiegel nicht wesentlich erhöht sind, ist nach den Empfehlungen des NCEP (National Cholesterol Education Panel) Expert Panel III der Zielwert für das Nicht-HDL-Cholesterin
CPMP/459/04 22/40 ©EMEA 2004

mit einem triglyceridsenkenden Medikament normalerweise erreichbar. Von diesen Präparaten ist Nikotinsäure gewöhnlich am wirksamsten, weil der Wirkstoff die Triglyceride um 30-50% senkt, ohne einen reziproken Anstieg des LDL-Cholesterins zu verursachen, und gleichzeitig erhöht Nikotinsäure die HDL-Cholesterinkonzentrationen um 20-30 Prozent. Bei Menschen, bei denen Nikotinsäure kontraindiziert ist oder die diesen Wirkstoff schlecht vertragen, senken Fibrinsäurederivate die Triglyceride um 40–60% und führen zu einem 15–25-prozentigen Anstieg der HDL-Cholesterinkonzentrationen. Fibrate erhöhen jedoch oft die LDL-Cholesterinspiegel um 5–30%. Dieser reziproke Anstieg des LDL-Cholesterins bedeutet normalerweise, dass Fibrate allein den Nicht-HDL-Cholesterinspiegel nicht senken.

Die Studie 145 zeigt, dass Simvastatin eine Senkung der Triglyceride erreicht, die jedoch niedriger ist (-20,6 und -33 für Simvastatin 40 mg bzw. 80 mg) als bei Nikotinsäure- oder Fibrinsäurederivaten. Da Simvastatin kein starkes triglyceridsenkendes Medikament ist, sollte es als Mittel der zweiten Wahl betrachtet werden. Außerdem hat die Studie 145 einige methodische Mängel, z.B. das Fehlen einer mit Nikotinsäure behandelten Kontrollgruppe sowie die geringe Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie.

- **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie**

Eine Indikation für Zocor bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) wurde von 11 Mitgliedstaaten (Österreich, Belgien, Luxemburg, Frankreich, Griechenland, Vereinigtes Königreich, Irland, Niederlande, Portugal, Spanien und Island) genehmigt. Diese Indikation stützt sich auf die Studie 114, eine monozentrische, doppelblinde, parallele, 2-phasige Dosiseskaltungsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von hochdosiertem Simvastatin (80 und 160 mg) bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

In dieser Studie wurden 12 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie für die Behandlung mit Simvastatin 40 mg als Einzeldosis oder 80 mg/Tag (in 3 Dosen) nach einer 4-wöchigen Diät-/Placebo-Vorlaufphase randomisiert. Acht Patienten wurden für Simvastatin 80 mg/Tag und 4 Patienten für 40 mg/Tag randomisiert. Nach 9-wöchiger Behandlung wurde bei den Patienten, die zunächst Simvastatin 80 mg/Tag erhielten, die Dosis auf 160 mg/Tag (in 3 geteilten Dosen) für weitere 9 Wochen gesteigert, während die Patienten unter der abendlichen Einzeldosis von Simvastatin 40 mg fortan 40 mg in 3 geteilten Dosen erhielten.

Das primäre Studienziel war die Beurteilung der LDL-Cholesterin-senkenden Wirksamkeit von Simvastatin in Dosen von 80 und 160 mg/Tag bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und das sekundäre Ziel war die Bestimmung des kurzfristigen Sicherheitsprofils von Simvastatin in Dosen von 80 und 160 mg/Tag in dieser Patientenpopulation.

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie wurde durch einen LDL-Cholesterinspiegel ≥ 500 mg/dl und das Vorhandensein von mindestens 2 der folgenden Kriterien definiert: tendinöses Xanthom, beide Eltern mit der Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie oder einem LDL-Rezeptor-Genotyp, der auf eine Mutation in beiden LDL-Rezeptorgenen hindeutet. Zwölf Patienten im Alter zwischen 13 und 40 Jahren wurden rekrutiert.

Hinsichtlich der Wirksamkeit wurden Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Lp(a), Apolipoproteine B und E beurteilt. Die klinischen und labormedizinischen unerwünschten Ereignisse (UE), Vitalzeichen und routinemäßige Labortests zur Bewertung der Sicherheit wurden untersucht. Analysen von vorgegebenen Änderungsgrenzen wurden für die folgenden Labortests durchgeführt: alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Hämatokrit, Hämoglobin, Neutrophile, Thrombozytenzahl, Serumcreatinin, Serumglukose, Serumharnsäure und Leukozytenzahl.

Es zeigte sich eine mittlere Veränderung gegenüber den Ausgangswerten von -24,6 und -30,6% unter der 80-mg- bzw. der 160-mg-Dosis für LDL-Cholesterin, eine mittlere Veränderung von -23,0%

und -28,8% beim Gesamtcholesterin sowie eine mittlere Veränderung von +7,4% und +4,7% für HDL-Cholesterin unter 80 mg bzw. 160 mg (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Mittlere Veränderung (%) gegenüber den Ausgangswerten (SD)

	LDL-C (mg/dl)	Gesamt-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg/Tag (1 Dosis)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6)	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg/Tag (3 Dosen)	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)
80 mg/Tag (3 Dosen)	-24,6 (18,9)	-23,0 (16,7)	7,4 (18,2)	- 18,5 (22,5)
160 mg/Tag (3 Dosen)	-30,6 (20,0)	-28,8 (17,7)	4,7 (16,3)	-24,5 (13,9)

Es wurde kein Fall von Myopathie und kein gleichbleibender Effekt auf die mittleren CK-Spiegel in der Studienkohorte beobachtet. Was die Leber betrifft, so kam es bei keinem Patienten zu ALT- oder AST-Anstiegen auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes.

Trotz der geringen Zahl von Patienten in dieser Studie ist der Berichtersteller der Ansicht, dass dieses Anwendungsgebiet akzeptabel sein könnte, da die homozygote familiäre Hypercholesterinämie eine sehr seltene Erkrankung und schwer zu behandeln ist, weil die Patienten fast keine LDL-Rezeptoraktivität exprimieren und deshalb gegen die Wirkungen von therapeutischen Diäten und die meisten cholesterinsenkenden Medikamente resistent sind. Die gegenwärtige Standardtherapie besteht aus modifizierten Formen der Plasmapherese, um VLDL und LDL selektiv aus dem Serum zu entfernen.

- **Primäre und sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen**

Die Indikation der sekundären Prävention stützte sich zunächst auf die Studie 4S, die dafür konzipiert war, die Wirkung der Cholesterinsenkung mit Simvastatin auf die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zu beurteilen. 4444 Patienten mit Angina pectoris oder erlittenem Myokardinfarkt und Hypercholesterinämie, die unter einer lipidsenkenden Diät standen, wurden für eine doppelblinde Behandlung mit Simvastatin oder Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 5,4 Jahren nachbeobachtet. Die Studie untersuchte a) die Wirkung von Simvastatin auf die Mortalität, b) die Wirkung von Simvastatin auf schwere koronare Ereignisse und c) die Wirkung von Simvastatin auf jegliche koronare Ereignisse.

Diese große, über viele Jahre gut durchgeführte Studie liefert genügend Daten, die belegen, dass Simvastatin insofern von Nutzen ist, als es klinische Ereignisse im Rahmen der sekundären Prävention bei Hypercholesterinämie verringert.

Eine weitere, jüngere Studie, die Heart Protection Study (HPS), spricht für die Indikation der primären Prävention. Das Ziel dieser klinischen Studie mit mehr als 20.000 Teilnehmern im Alter von 40–80 Jahren bestand darin, festzustellen, ob eine Statintherapie bei Menschen mit hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease - CVD) aber mittleren bis niedrigen Spiegeln von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin von Nutzen ist.

Hochrisikopatienten (definiert als Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit, Diabetes, früherem Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) wurden in einem 2×2-Faktordesign mit Simvastatin (40 mg täglich), antioxidativen Vitaminen (20 mg Betacarotin, 250 mg Vitamin C und 600 mg Vitamin E täglich) oder Placebo behandelt.

Die primären Endpunkte waren die Todesfälle jeglicher Ursache, Todesfälle durch koronare Herzkrankheit und Tod durch andere Ursachen. Sekundäre Endpunkte waren die Wirkung auf bestimmte nicht koronare Todesursachen, schwere koronare Ereignisse und schwere vaskuläre Ereignisse, tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle. Weitere sekundäre Analysen betrafen die Wirkungen auf schwere koronare Ereignisse (major coronary events - MCE) und schwere vaskuläre Ereignisse (major vascular events - MVE) in verschiedenen Unterkategorien von Vorerkrankungen und in anderen wichtigen Unterkategorien, die bei der Aufnahme in die Studie bestimmt wurden.

In diese Studie wurden 20.536 Patienten randomisiert. Etwa zwei Drittel der Patientenpopulation hatten eine KHK mit oder ohne nicht-koronare arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes oder Hypertonie. Nahezu 4000 Patienten hatten Diabetes ohne KHK. Ein Viertel der Patienten waren Frauen, und das mittlere Alter der gesamten Studienpopulation betrug bei Aufnahme in die Studie 64 Jahre, wobei 5806 Patienten 70 Jahre oder älter waren.

Die Vitamine hatten weder eine nachweisbare Wirkung auf die klinischen Ergebnisse, noch einen Einfluss auf die Risikoreduktion, die mit und ohne die Vitamine etwa gleich war. Deshalb wurden die Analysen in der Gesamtpopulation durchgeführt.

Primärer Endpunkt: Über eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren verstarben 12,9% der Patienten unter Simvastatin und 14,7% der Patienten unter Placebo ($p=0,0003$). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 1,8%. Diese Reduktion kann vor allem auf eine Senkung der Rate koronarer Todesfälle (absolute Risikoreduktion von 1,2%) und der Todesfälle durch andere vaskuläre Ursachen (absolute Risikoreduktion von 0,3%) zurückgeführt werden.

Sekundäre Endpunkte: Die Analyse der sekundären Endpunkte zeigt, dass Simvastatin mit einer Verringerung der Inzidenz von nicht tödlichen Myokardinfarkten (absolute Risikoreduktion von 2,1%), Schlaganfällen (absolute Risikoreduktion von 1,4%) und Revaskularisationen (absolute Risikoreduktion von 2,56%) verbunden war.

Die mit Simvastatin beobachteten Risikoreduktionen waren signifikant für die sekundären Vergleichsendpunkte MVE und MCE in allen vorgegebenen Untergruppen der Patienten mit Diabetes, peripherer vaskulärer Erkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung. In allen drei dieser Untergruppen mit Vorerkrankungen war die Wirkung von Simvastatin auf MVE und MCE signifikant, und zwar sowohl mit als auch ohne die Einbeziehung von Patienten, die auch an einer KHK litten.

In der HPS-Studie waren die Sicherheitsprofile von Simvastatin und Placebo etwa gleich. Es bestand eine niedrige Inzidenz von Myopathien (definiert als Serum-Creatinkinasespiegel über dem 10-fachen der oberen Normgrenze), die nur bei 11 mit Simvastatin behandelten Patienten und sechs mit Placebo behandelten Patienten auftraten. Es bestanden keine erkennbaren Sicherheitsbedenken bei Patienten mit niedrigem Ausgangswert des LDL-Cholesterinspiegels (< 3 mmol/l), bei denen die mittleren LDL-Cholesterinspiegel während der Studie 1,8 mmol/l in der mit Simvastatin behandelten Gruppe und 2,7 mmol/l in der Placebogruppe betrugen. Der in einer Studie (Iso et al., 1989) beobachtete Zusammenhang zwischen niedrigen Spiegeln von Gesamtcholesterin und einer erhöhten Rate von Hirnblutungen wurde in der HPS-Studie nicht bestätigt.

Alle oben erörterten Anwendungsgebiete sind im neuen harmonisierten Text für die Anwendungsgebiete, der vom CPMP angenommen wurde, abgedeckt.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Verwendung von Zocor wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete betrachtet:

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie als Zusatztherapie zur Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nicht pharmakologische Behandlungen (z.B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) unzureichend ist.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie als Zusatztherapie zur Diät und anderen lipidsenkenden Behandlungen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Behandlungen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und normalen oder erhöhten Cholesterinspiegeln, als Zusatztherapie zur Korrektur anderer Risikofaktoren und zu anderen kardioprotektiven Therapien (siehe Abschnitt 5.1).

Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Mitgliedstaaten haben verschiedene Anfangs- und Tagesdosen zugelassen. Die maximale Tagesdosis wurde in einigen der genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht angegeben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die innerhalb der Mitgliedstaaten bestehenden unterschiedlichen Angaben wissenschaftlich zu belegen und insbesondere im Hinblick auf den therapeutischen täglichen Dosierungsbereich die Begründung für einen vorgeschlagenen gemeinsamen Wortlaut vorzulegen.

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Verwendung von Zocor wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.2 Dosierung betrachtet:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Dosierungsbereich beträgt 5-80 mg/Tag oral als abendliche Einzeldosis. Eventuell erforderliche Dosierungsanpassungen sollten in Abständen von nicht weniger als 4 Wochen bis zu einer Maximaldosis von 80 mg/Tag als abendliche Einzeldosis vorgenommen werden. Die 80-mg-Dosis wird nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte auf eine übliche cholesterinsenkende Diät gesetzt werden und diese Diät während der Behandlung mit < Zocor > beibehalten. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10-20 mg/Tag als Einzeldosis am Abend. Patienten, bei denen eine starke Senkung des LDL-Cholesterins (um mehr als 45%) erforderlich ist, können eine Anfangsdosis von 20-40 mg/Tag als Einzeldosis am Abend erhalten. Eventuell erforderliche Dosierungsanpassungen sollten wie oben beschrieben vorgenommen werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Auf der Basis der Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosierung von < Zocor > 40 mg/Tag am Abend oder 80 mg/Tag in 3 geteilten Dosen von zweimal 20 mg und einer abendlichen Dosis von 40 mg. < Zocor > sollte bei diesen Patienten als Zusatztherapie zu anderen lipidsenkenden Behandlungen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Behandlungen nicht verfügbar sind, verwendet werden.

Kardiovaskuläre Prävention

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt die übliche Dosis von < Zocor > 20 bis 40 mg/Tag als Einzeldosis am Abend. Die Arzneimitteltherapie kann gleichzeitig mit einer Diät und körperlichem Training eingeleitet werden. Eventuell erforderliche Dosierungsanpassungen sollten wie oben beschrieben vorgenommen werden.

Begleittherapie

< Zocor > ist wirksam allein oder in Kombination mit Gallensäurebindern. Die Gabe sollte entweder > 2 Stunden vor oder > 4 Stunden nach Verabreichung eines Gallensäurebinders erfolgen.

Bei Patienten, die Cyclosporin, Gemfibrozil, andere Fibrate (außer Fenofibrat) oder lipidsenkende Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin gleichzeitig mit < Zocor > einnehmen, sollte die Dosis von < Zocor > nicht mehr als 10 mg/Tag betragen. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit < Zocor > einnehmen, sollte die Dosis von < Zocor > nicht mehr als 20 mg/Tag betragen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz sollte keine Anpassung der Dosierung notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatininclearance < 30 ml/min) sollten Dosierungen über 10 mg/Tag nur nach sorgfältiger Überlegung und, falls erforderlich, mit Vorsicht verabreicht werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosierungsanpassung ist nicht erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung bei Kindern wurde nicht nachgewiesen. Deshalb ist < Zocor > nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

- Sicherheitsaspekte

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einen für alle EU-Staaten geltenden gemeinsamen Text vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da die Meinung bestand, dass sich der Text für die Gegenanzeigen erheblich zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten unterscheidet, und zwar insbesondere im Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit:

- Porphyrie,
- Myopathie,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die mit Simvastatin in Wechselwirkung treten,
- biliärer Zirrhose,
- sekundärer Hypercholesterinämie (Hypothyreoidismus, nephrotisches Syndrom).

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen

Praxis bei der Anwendung von Zocor wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für den Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen betrachtet. Der in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genehmigte Text weicht von den derzeit genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht so stark ab, dass dies zu wesentlichen Änderungen der klinischen Praxis führen würde:

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der Hilfsstoffe
- Aktive Lebererkrankung oder unerklärliche, anhaltende Anstiege von Serumtransaminasen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Verabreichung von hochwirksamen CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmern, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt 4.5).

Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und Beurteilung der gegenwärtig in den EU-Staaten allgemein üblichen klinischen Praxis bei der Anwendung von Zocor wurde der geeignetste harmonisierte Text für den Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genehmigt (siehe Anhang III). Der Text in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels weicht von den derzeit genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht so stark ab, dass dies zu wesentlichen Änderungen der klinischen Praxis führen würde.

Alle anderen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden infolge des Befassungsverfahrens harmonisiert (Ausnahmen siehe unten; „Administrative Aspekte“).

Abschließend kam der CPMP zu dem Ergebnis, dass alle Darreichungsformen für die Behandlung der Patienten in den genehmigten Anwendungsgebieten von Nutzen sein können.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels,
- die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet,

hat der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III des Gutachtens für Zocor und assoziierte Namen dargelegt ist (siehe Anhang I). Die zu Beginn des Verfahrens festgestellten Divergenzen wurden beseitigt.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**ANMERKUNG: DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE
ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES
WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER
AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN**

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zocord 5 mg Filmtabletten
Zocord 10 mg Filmtabletten
Zocord 20 mg Filmtabletten
Zocord 40 mg Filmtabletten
Zocord 80 mg Filmtabletten

[lokale Angaben]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Simvastatin.
1 Tablette enthält 10 mg Simvastatin.
1 Tablette enthält 20 mg Simvastatin.
1 Tablette enthält 40 mg Simvastatin.
1 Tablette enthält 80 mg Simvastatin.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

[lokale Angaben]

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

[„<Farbe>-farbige, <Form>-geformte“ Filmtablette mit der Aufschrift „<Beschreibung des Erscheinungsbildes der Tablette auf beiden Seiten>“ mit <Stärke> mg Simvastatin“.]

[lokale Angaben]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. < Zocord > wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Kardiovaskuläre Prävention

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg Simvastatin pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen.

Hypercholesterinämie

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit < Zocord > fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg bis 20 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45 %), können mit einer Dosis von 20 mg bis 40 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Dosis von < Zocord > entweder 40 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend eingenommen oder 80 mg Simvastatin auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. < Zocord > sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Kardiovaskuläre Prävention

Die übliche Dosis von < Zocord > für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 mg bis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln

< Zocord > ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von < Zocord > sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Ciclosporin, Gemfibrozil, andere Fibrate (außer Fenofibrat) oder lipidsenkende Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag; Nikotinsäure) gleichzeitig mit < Zocord > einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron oder Verapamil gleichzeitig mit < Zocord > einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. (Siehe 4.4 und 4.5.)

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von < Zocord > bei Kindern wurden nicht untersucht. Daher wird < Zocord > nicht für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Simvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht.

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist dosisabhängig. In klinischen Studien, in denen die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel ausgeschlossen wurden, lag die Häufigkeit annähernd bei 0,03 % unter 20 mg, bei 0,08 % unter 40 mg und bei 0,4 % unter 80 mg Simvastatin.

Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5-7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Vor Beginn der Therapie

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (> 70 Jahre alt)
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte

signifikant höher als der Ausgangswert sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

Im Behandlungsverlauf

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, - schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch 4.5)

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon) sowie mit Gemfibrozil und Ciclosporin (siehe 4.2).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Fibraten, Niacin in lipidsenkenden Dosen (≥ 1 g/Tag) oder bei gleichzeitiger Therapie von Amiodaron oder Verapamil mit höheren Simvastatindosen (siehe 4.2 und 4.5). Auch bei Kombination von Diltiazem und 80 mg Simvastatin besteht ein leicht erhöhtes Risiko.

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe 4.2 und 4.5). Genuß von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin, Gemfibrozil oder lipidsenkenden Dosen von Niacin (≥ 1 g/Tag) sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Die kombinierte Anwendung von Simvastatin und Gemfibrozil sollte vermieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko dieser Arzneimittelkombination nicht überwiegt. Vor Gabe von anderen Fibraten (außer Fenofibrat), Niacin oder Ciclosporin mit 10 mg Simvastatin pro Tag sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen (siehe 4.2 und 4.5).

Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron oder Verapamil sollte vermieden werden, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt (siehe 4.2 und 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden.

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen beobachtet (auf weniger als den dreifachen oberen Normwert). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von irgendwelchen Symptomen begleitet; ein Abbruch der Therapie war nicht erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten und Niacin (Nikotinsäure; ≥ 1 g/Tag) erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* sowie 4.2 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin

CYP3A4-Wechselwirkungen

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin.

Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren und Nefazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist daher kontraindiziert. Falls eine Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder

Telithromycin unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden. Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Ciclosporin, Verapamil und Diltiazem (siehe 4.2 und 4.4).

Ciclosporin

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin insbesondere mit höheren Simvastatin-Dosen erhöht (siehe 4.2 und 4.4). Daher sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht von Patienten überschritten werden, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, vergrößert Ciclosporin die AUC der Simvastatin-Säure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist.

Gemfibrozil

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges (siehe 4.2 und 4.4).

Amiodaron und Verapamil

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen erhöht (siehe 4.4). In einer laufenden klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet.

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca. 1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 40 mg oder 80 mg Simvastatin und Verapamil erhielten. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron oder Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Diltiazem

Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca. 1%ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 80 mg Simvastatin und Diltiazem einnahmen. Unter einer Dosierung von 40 mg Simvastatin wurde das Myopathierisiko nicht durch die gleichzeitige Einnahme mit Diltiazem erhöht (siehe 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 40 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie nicht überwiegt.

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuß großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führte ebenso zu einer 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

Orale Antikoagulanzen

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante

Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP 3A4 metabolisierter Substanzen erwartet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

< Zocord > ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter < Zocord > oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisko haben. < Zocord > darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit < Zocord > muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist. (Siehe 4.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, darf < Zocord > von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

< Zocord > hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in großangelegten, plazebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Plazebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe 5.1) erhielten 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n = 10.269) oder Plazebo (n = 10.267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Plazebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Plazebo-Gruppe 5,1 %). Myopathie trat bei weniger als 0,1 % der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Test) betrug 0,21 % (n = 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09 % (n = 9) bei den mit Plazebo behandelten Patienten.

Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

Sehr häufig (> 1/10), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100), selten (> 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (> 1/10.000) einschließlich gemeldeter Einzelfälle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Anämie

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

Affektionen der Leber und Gallenblase:

Selten: Hepatitis/Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse (s. Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

Untersuchungen:

Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ -GT) (siehe 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe 4.4).

4.9 Überdosierung

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor. Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer,
ATC-Code: C10A A01

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A(HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins katalysiert.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. < Zocord > bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Effekte einer Therapie mit < Zocord > an 20.536 Patienten (40-80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschußkrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33 %) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25 %) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42 %) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Placebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1.328 [12,9 %] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 [14,7 %] Patienten unter Placebo; $p = 0,0003$), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18 % beruht (587 [5,7 %] vs. 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; absolute Risikoreduktion 1,2 %). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war nicht statistisch signifikant.

< Zocord > senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27 % ($p < 0,0001$). < Zocord > reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30 % ($p < 0,0001$) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16 % ($p = 0,006$). < Zocord > senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25 % ($p < 0,0001$), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30 % ($p < 0,0001$) beruht. Zusätzlich senkte < Zocord > in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21 % ($p = 0,0293$). Die Risikoreduktion durch < Zocord > war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern,

älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit < Zocord > auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20-40 mg/Tag (n = 2.221) oder Plazebo (n = 2.223) therapiert. < Zocord > senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3 %). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42 % (absolute Risikoreduktion 3,5 %) reduziert. Ebenfalls verminderte < Zocord > das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden um 34 %. Des Weiteren reduzierte < Zocord > das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der nicht kardiovaskulären Mortalität gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie führte eine Behandlung mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30 %, 38 %, 41 % und 47 %. In Studien zur gemischten Hypercholesterinämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28 % bzw. 33 % (Plazebo 2 %) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13 % bzw. 16 % (Plazebo 3 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird *in vivo* schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatindosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten ca. 1-2 Stunden nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP 3A4 (siehe 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit ca. 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3 % der i.v. Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

[lokale Angaben]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[lokale Angaben]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[lokale Angaben]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[lokale Angaben]

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[lokale Angaben]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[lokale Angaben]

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION