

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS
MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Finlandia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Francia	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Alemania	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Grecia	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Grecia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</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	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
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	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
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	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
España	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Comprimidos con cubierta pelicular	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Comprimidos	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ZOCORD Y DE LOS NOMBRES ASOCIADOS (véase el Anexo I)

- Cuestiones relativas a la calidad

No se identificaron problemas significativos relacionados con la calidad.

Se armonizaron las características farmacéuticas recogidas en el RCP, excepto los apartados, que deben ser introducidos por el Estado miembro a escala nacional al aplicar el RCP armonizado (sección 6).

- Cuestiones relativas a la eficacia

Las divergencias ya existentes entre los RCP de los Estados miembros de la UE eran, entre otras:

Sección 4.1. Indicaciones terapéuticas

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque amplio común para la UE, ya que había divergencias entre las aprobaciones nacionales relativas al uso de Zocord en:

La prevención secundaria de los episodios cardiovasculares ha sido aprobada en todos los Estados miembros, Islandia y Noruega. Sin embargo, el texto (y, por tanto, el significado exacto) de la indicación difiere mucho de unos países a otros.

La hipercolesterolemia primaria (tipos IIa y IIb de Fredrickson) ha sido aprobada en todos los Estados miembros, Islandia y Noruega. Sin embargo, el texto (y, por tanto, el significado exacto) de la indicación es muy diferente en los RCP aprobados a niveles nacionales.

La disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) sólo ha sido aprobada en algunos Estados miembros.

La hipertrigliceridemia (tipo IV de Fredrickson) sólo ha sido aprobada en algunos Estados miembros.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica ha sido aprobada como “adyuvante de la dieta y otras medidas no dietéticas cuando estas medidas han resultado inadecuadas” en algunos Estados miembros, y en otros ha sido aprobada como “adyuvante de la dieta y otras medidas no dietéticas cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas han resultado inadecuadas”.

- **Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica.**

Se ha demostrado que la simvastatina reduce las concentraciones tanto normales como elevadas del colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL se forman a partir de proteínas de muy baja densidad (VLDL) y son catalizadas principalmente por el receptor de LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor del LDL de la simvastatina implica tanto la disminución de la concentración de colesterol-VLDL como la inducción del receptor de LDL, con la consiguiente disminución de la producción y aumento del catabolismo del colesterol-LDL. La apolipoproteína B también desciende sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el colesterol transportado por lipoproteínas de alta

densidad (HDL) y reduce los triglicéridos plasmáticos. Como consecuencia de estas variaciones, disminuyen los cocientes colesterol total/colecsterol-HDL y ccolesterol LDL/HDL.

- **disbetalipoproteinemia**

Se ha aprobado una indicación para la disbetalipoproteinemia (hiperlipemia tipo III de Fredrickson) en 6 Estados miembros (Austria, Francia, Islandia, Irlanda, Países Bajos y Portugal). Esta indicación se basa sobre todo en el estudio 133, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de la simvastatina en pacientes con hiperlipemia combinada (elevación de colesterol y triglicéridos). Este apartado comprende una serie de enfermedades como hiperlipemia combinada familiar, otros síndromes poligénicos mal diferenciados y disbetalipoproteinemia.

El estudio incluyó varones y mujeres de edades comprendidas entre 21 y 70 años con hiperlipemia combinada, definida como un valor de ccolesterol-LDL superior a 130 mg/dl, y de triglicéridos entre 300 y 700 mg/dl en las semanas -4 y -2. Se admitió la participación de pacientes con diabetes tipo 2 siempre que la hemoglobina A_{1C} en la semana -4 no fuera ≤ 10 %.

Se asignó aleatoriamente a 130 pacientes para recibir simvastatina 80 mg, simvastatina 40 mg o placebo. El objetivo primario era determinar la eficacia de la simvastatina 80 mg/día más dieta y la de simvastatina 40 mg/día más dieta para reducir el ccolesterol-LDL en comparación con dieta más placebo en pacientes con hiperlipemia combinada al término de un período de tratamiento de 6 semanas.

Los objetivos secundarios eran evaluar, en pacientes con hiperlipemia combinada tratada durante 6 semanas: (1) los efectos de simvastatina 80 mg/día + dieta y simvastatina 40 mg/día + dieta con en comparación con dieta + placebo sobre el ccolesterol-VLDL, los triglicéridos, el ccolesterol no-HDL y el ccolesterol-HDL; (2) los efectos de simvastatina 80 mg/día más dieta y simvastatina 40 mg/día más dieta en comparación con dieta más placebo sobre el ccolesterol-LDL, el ccolesterol-VLDL, los triglicéridos y el ccolesterol no-HDL en un subgrupo de pacientes con hiperlipemia combinada y diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID; diabetes mellitus tipo 2); y (3) la seguridad y tolerabilidad de simvastatina 80 mg/día en pacientes con hiperlipemia combinada.

Se observaron las variaciones porcentuales dependientes de la dosis con respecto al valor basal en los tratamientos con placebo, simvastatina 40 mg y simvastatina 80 mg en lo que respecta al criterio de valoración principal (colesterol-LDL) y a los criterios de valoración secundarios (colesterol-VLDL, triglicéridos, colesterol no-HDL, colesterol-HDL, apolipoproteína B y apolipoproteína A-I). En los pacientes con hiperlipemia combinada y diabetes mellitus tipo 2 (n = 24 aleatorizados), las variaciones porcentuales dependientes de la dosis observadas con respecto a los valores basales no fueron diferentes de las observadas en los pacientes no diabéticos.

En ocho pacientes se observó retrospectivamente la presencia de disbetalipoproteinemia, basándose en los valores elevados de colesterol y triglicéridos, la presencia del genotipo de apolipoproteína E2/2 y la constatación de un cociente VLDL/triglicéridos ≥ 0,25. El titular de la autorización de comercialización presentó datos de 7 pacientes (aleatorizados a los tres grupos) y señaló que se observó un efecto extenso y significativo de la simvastatina en todas las variables consideradas excepto el colesterol-HDL (véase la tabla 1).

Tabla 1. Mediana de la variación porcentual (%) (IC del 95 %)

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

Stuyt y cols. realizaron un estudio abierto que comprendía 12 pacientes con disbetalipoproteinemia familiar. Después de un período de tres semanas con placebo, fueron tratados con dosis crecientes (10 mg dos veces al día, 20 mg dos veces al día y 40 mg dos veces al día) de simvastatina durante seis semanas. Con la dosis de 80 mg, la concentración sérica media de colesterol disminuyó desde $12,30 \pm 4,96$ hasta $5,29 \pm 1,24$ mmol/l (reducción media, 54 %) y la concentración media de triglicéridos séricos disminuyó desde $8,77 \pm 7,16$ hasta $3,61 \pm 1,33$ mmol/l (-48 %); ello fue debido a una disminución de los lípidos VLDL y LDL. Hubo una disminución del cociente colesterol-VLDL/triglicéridos séricos y de las apolipoproteínas B y E, lo que indica una reducción de la cantidad de partículas residuales aterógenas circulantes.

El estudio realizado por Feussner y cols. comprendía 19 pacientes con disbetalipoproteinemia que fueron tratados con simvastatina (20 ó 40 mg al día) sola o en combinación con gemfibrozilo (450 mg al día) en un ensayo ambulatorio de 30 semanas de duración.

Con la dosis de 20 mg (n = 19), la concentración plasmática media de colesterol disminuyó en el 39,3 % (p < 0,05) y la concentración plasmática media de triglicéridos en el 41,8 % (ns); hubo una disminución del colesterol-VLDL del 44,8 % (ns), una reducción del colesterol-LDL del 36,5 % (p < 0,01) y un aumento del colesterol-HDL del 18,1 % (ns).

Se trató a trece (13) pacientes con simvastatina 40 mg al día. Con esta pauta hubo una disminución significativa, del 22,3 %, en el colesterol-LDL (p < 0,01). En seis pacientes en los que se mantuvo la hiperlipemia durante la monoterapia se administró tratamiento farmacológico combinado con simvastatina (40 mg/día) y gemfibrozilo (450 mg/día). En comparación con la simvastatina sola, la adición de gemfibrozilo redujo aún más las concentraciones plasmáticas de colesterol total en el 14,9 %, de colesterol-VLDL en el 23,5 % y de triglicéridos en el 17,1 %, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el estudio realizado por Civeira y cols. se compararon, en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, los efectos del gemfibrozilo (1200 mg/día) y de la simvastatina (20 mg/día) sobre el contenido en lípidos, apolipoproteína AI, apolipoproteína B y apolipoproteína E y sobre el contenido en lípidos y apolipoproteína B en VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), LDL y HDL en 10 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III.

Las concentraciones de colesterol total, colesterol-VLDL, colesterol-IDL y apolipoproteína B disminuyeron con ambos fármacos. Las disminuciones de los triglicéridos ($109 \pm 28,2$ mg/dl, p = 0,005), del colesterol-VLDL ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, p = 0,05) y de los triglicéridos VLDL ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, p = 0,003) fueron mayores con el gemfibrozilo que con la simvastatina. La reducción del colesterol-LDL fue más eficaz con la simvastatina que con el gemfibrozilo ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, p = 0,03). El colesterol-HDL fue $5,71 \pm 2,37$ mg/dl se mantuvo más elevado con el gemfibrozilo que con la simvastatina.

- **hipertrigliceridemia**

Se ha aprobado una indicación para la hipertrigliceridemia (hiperlipemia tipo IV de Fredrickson) en 4 Estados miembros (Austria, Alemania, Islandia y Portugal). Esta indicación está basada principalmente en el estudio 145, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 4 grupos, controlado con placebo. Antes de la aleatorización hubo un período de preinclusión de 4 semanas con dieta/placebo. Se aleatorizó a los pacientes admitidos a entre 1 y 4 tratamientos (proporción 1:1:1:1); placebo, simvastatina 20, 40 u 80 mg.

El estudio comprendió varones y mujeres de edades comprendidas entre 18 y 70 años, con valores promedio de triglicéridos entre 300 y 900 mg/dl en las semanas -4 y -1; el más bajo de los valores individuales de triglicéridos debía ser $\geq 70\%$ del valor más alto; el valor más alto debía ser ≤ 900 mg/dl.

Se identificó a un subgrupo de 116 pacientes con hipertrigliceridemia aislada (hiperlipemia tipo IV de Fredrickson) aplicando el criterio de colesterol-LDL basal < 130 mg/dl, ya que todos los pacientes de este estudio tenían triglicéridos basales > 200 mg/dl.

El objetivo primario era evaluar la respuesta de disminución de los triglicéridos con placebo y con dosis de 20, 40 y 80 mg de simvastatina después de un período de tratamiento de 6 semanas en pacientes con hipertrigliceridemia.

El objetivo secundario era evaluar, en pacientes con hipertrigliceridemia tratados durante 6 semanas con simvastatina: (1) la eficacia de dosis de 20, 40 u 80mg/día en lo que respecta a la disminución de los triglicéridos; (2) el efecto de las concentraciones basales de triglicéridos sobre la eficacia en la disminución de los mismos; (3) los efectos de simvastatina 20, 40 u 80 mg/día sobre el colesterol-LDL, el colesterol-VLDL, el colesterol no-HDL, el colesterol-HDL, las apolipoproteínas (apos) B, A-I, E, C-III y el fibrinógeno; (4) los efectos de simvastatina 20, 40 u 80 mg/día sobre el metabolismo de los residuos de lipoproteínas; y (5) la tolerabilidad de la simvastatina en dosis de 20, 40 u 80 mg/día.

Resultados de eficacia: En relación con el criterio de valoración principal (triglicéridos) y con los criterios de valoración secundarios (colesterol-LDL, apoB, colesterol-HDL, colesterol no-HDL y colesterol-VLDL), las pruebas de tendencia fueron significativas en la respuesta con placebo, simvastatina 20, simvastatina 40 y simvastatina 80 mg.

En el subgrupo de pacientes con hipertrigliceridemia aislada, se observaron medianas de la variación porcentual de los triglicéridos del -13,3 %, -20,7 %, -20,6 % y -33,0 % en los grupos de tratamiento con placebo, simvastatina 20, 40 y 80 mg, respectivamente (véase la tabla 3). La prueba de tendencia fue significativa en la respuesta de los triglicéridos en todo el rango de dosis desde placebo hasta simvastatina 80 mg ($p = 0,001$). El efecto del tratamiento sobre la respuesta de disminución de los triglicéridos fue significativo desde placebo hasta simvastatina 40 mg ($p = 0,041$). No se observaron diferencias significativas entre placebo y el tratamiento con 20 mg ($p > 0,100$). El colesterol total, el colesterol-LDL y la apolipoproteína B disminuyeron significativamente.

Tabla 2. Media¹/Mediana² de la variación porcentual con respecto al valor basal

	TG ²	C-LDL ¹	Apo B ¹	C-HDL ¹	C-VLDL 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)

Ningún paciente experimentó elevación de ALT y/o AST > 3 X LSN. Un paciente del grupo de simvastatina 40 mg mostró una elevación > 5 X LSN durante el estudio, pero no fue considerada como un AA por el investigador. No se observó ningún dato de aumento tendencial sw la incidencia de CK > 5 X LSN con dosis crecientes, desde placebo hasta la dosis de simvastatina 80 mg. No se observaron miopatías ni elevaciones de CK > 10 X LSN durante el estudio.

De acuerdo con el Grupo de expertos III del NCEP, cuando las concentraciones de colesterol-LDL no están elevadas significativamente, con un fármaco hipotrigliceridemiante suele alcanzarse el objetivo de colesterol no-HDL. De estos fármacos, el ácido nicotínico suele ser el más eficaz, ya que reduce los triglicéridos en el 30 %-50 %, habitualmente sin producir un aumento recíproco del colesterol-LDL, y aumenta al mismo tiempo los valores de colesterol-HDL en el 20 %-30 %. En las personas en las que el ácido nicotínico está contraindicado o es mal tolerado, los derivados del ácido fibríco reducen los triglicéridos en el 40 %-60 % y producen un aumento del 15 %-25 % en las concentraciones de colesterol-HDL. No obstante, los fibratos a menudo elevan las concentraciones de colesterol-LDL en el 5 %-30 %. Este aumento recíproco del colesterol-LDL significa por lo general que los fibratos solos no reducen la concentración de colesterol-HDL.

El estudio 145 demuestra que la simvastatina logra disminuciones de los triglicéridos, aunque inferiores (-20,6 y -33 con simvastatina 40 mg y 80 mg respectivamente) a las observadas con ácido nicotínico o con derivados del ácido fibríco. Dado que la la simvastatina no es un potente hipotrigliceridemiante, debe ser considerada como un fármaco de segunda línea. Además, el estudio 145 presenta algunas deficiencias metodológicas, tales como la falta de un grupo control tratado con ácido nicotínico y el pequeño número de pacientes admitidos con hipercolesterolemia aislada.

- **Hipercolesterolemia familiar homocigótica**

Se ha aprobado una indicación de Zocord en la hipercolesterolemia familiar homocigótica (FH) en 11 Estados miembros (Austria, Bélgica, Luxemburgo, Francia, Grecia, Reino Unido, Irlanda, Países Bajos, Portugal, España e Islandia.). Esta indicación está basada en el estudio 114, un ensayo monocéntrico, doble ciego, paralelo, de 2 períodos, con aumento de dosis, para evaluar la eficacia y seguridad de la simvastatina en dosis elevada (80 y 160 mg) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

En este estudio se asignó aleatoriamente a 12 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica para recibir simvastatina 40 mg administrada en dosis única u 80 mg/día (en 3 dosis) después de una fase preinclusión de 4 semanas con dieta/placebo. Se aleatorizó a ocho pacientes a simvastatina 80 mg/día y a 4 pacientes a 40 mg/día. Después de 9 semanas de tratamiento, en los pacientes que recibieron inicialmente simvastatina 80 mg/día se aumentó la dosis a 160 mg/día (administrada en tres dosis fraccionadas) durante otras 9 semanas, mientras que los que habían recibido simvastatina 40 mg/día por la noche recibieron 40 mg administrados en 3 dosis fraccionadas.

El objetivo primario era evaluar la eficacia de la simvastatina en dosis de 80 y 160 mg/día para disminuir el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y el objetivo secundario era determinar el perfil de seguridad a corto plazo de la simvastatina en dosis de 80 y 160 mg/día en esta población de pacientes.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica se definió por una concentración de colesterol-LDL $\geq$ 500 mg/dl y la presencia de al menos dos de las características siguientes: xantomas tendinosos, ambos

progenitores con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar o un genotipo de receptor de LDL indicativo de la presencia de una mutación en ambos genes de dicho receptor. Se admitió a 12 pacientes con edades comprendidas entre 13 y 40 años.

Como parámetros de eficacia se evaluaron el colesterol total, el colesterol-LDL, el colesterol-HDL, los triglicéridos, la Lp(a), las apolipoproteínas B y E. Se evaluaron los acontecimientos adversos (AA) clínicos y de laboratorio, las constantes vitales y las pruebas analíticas habituales de seguridad. Se señalaron límites predefinidos de variación en las siguientes pruebas de laboratorio: fosfatasa alcalina, bilirrubina total, hematócrito, hemoglobina, neutrófilos, recuento de plaquetas, creatinina sérica, glucosa sérica, ácido úrico sérico y recuento leucocitario.

Con las dosis de 80 y 160 mg se observó una variación media con respecto al valor basal del -24,6 % y del -30,6 %, respectivamente, en el colesterol-LDL, una variación media del -23,0 % y del -28,8 %, respectivamente, en el colesterol total, y una variación media del +7,4 % y del +4,7 % en el colesterol-HDL y del -18,5 % y del -24,5 % en los triglicéridos, respectivamente (véase la tabla 3).

Tabla 3. Variación media (%) con respecto al valor basal (DE)

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

No hubo ningún caso de miopatía y no se observó un efecto constante sobre las concentraciones medias de CK en la cohorte del estudio. En lo que respecta al hígado, ningún paciente presentó aumentos de ALT o AST superiores a 3 veces el LSN.

A pesar del pequeño número de pacientes incluidos en este estudio, el ponente considera que esta indicación sería aceptable, ya que la hipercolesterolemia familiar homocigótica es un proceso muy poco frecuente y difícil de tratar, puesto que los pacientes expresan poca o ninguna actividad del receptor de LDL y, por tanto, son resistentes a las dietas terapéuticas y a la mayor parte de las medicaciones hipocolesterolemiantes. El tratamiento aceptado en la actualidad consiste en el empleo de formas modificadas de plasmaféresis que eliminan selectivamente VLDL y LDL del plasma.

- **Prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares**

La indicación de prevención secundaria se basó inicialmente en el estudio 4S, diseñado para evaluar los efectos hipocolesterolemiantes de la simvastatina sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con cardiopatía coronaria (CC). Se aleatorizó a 4.444 pacientes con angina de pecho o infarto de miocardio previo e hipercolesterolemia tratada con dieta hipocolesterolemiantes para recibir tratamiento doble ciego con simvastatina o placebo y ser sometidos a seguimiento durante una mediana de 5,4 años. En el estudio se investigaron: a) el efecto de la simvastatina sobre la mortalidad, b) el efecto de la simvastatina sobre los episodios coronarios mayores, y c) el efecto de la simvastatina sobre cualquier episodio coronario.

Se trata de un estudio extenso, bien realizado durante muchos años y que proporciona datos suficientes en apoyo del efecto beneficioso de la simvastatina en lo que respecta a disminución de los episodios clínicos en prevención secundaria en la población hipercolesterolémica.

Otro ensayo más reciente, el *Heart Protection Study* (HPS), apoya la indicación en la prevención primaria. El objetivo de este ensayo clínico, con más de 20.000 participantes de edades comprendidas

entre 40 y 80 años, fue establecer si el tratamiento con estatinas tiene un efecto beneficioso en personas con alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) pero que presentan en promedio concentraciones bajas de colesterol total y colesterol-LDL.

Se trató a pacientes de alto riesgo (definidos como los que presentaban cardiopatía coronaria previa, diabetes, ictus o enfermedad vascular periférica) con simvastatina (40 mg/día), vitaminas antioxidantes (20 mg de betacaroteno, 250 mg de vitamina C y 600 mg de vitamina E diarios) o placebo según un diseño factorial 2 x 2.

Los criterios de valoración principales fueron la muerte por todas las causas, la muerte por cardiopatía coronaria y la muerte por otras causas. Los criterios de valoración secundarios fueron el efecto sobre causas no coronarias específicas de muerte, episodios coronarios mayores y episodios vasculares mayores, e ictus mortales y no mortales. Otros análisis secundarios comprendieron los efectos sobre episodios coronarios mayores (ECM) y sobre episodios vasculares mayores (EVM) en diferentes subcategorías de enfermedad previa y en otras subcategorías mayores determinadas a la entrada en el estudio.

En este estudio se aleatorizó a 20.536 pacientes. Alrededor de dos tercios de esta población tenía CC con o sin enfermedad vascular oclusiva no coronaria, diabetes o hipertensión. Casi 4.000 pacientes tenían diabetes sin CC. Una cuarta parte de los pacientes eran mujeres y la edad promedio de toda la población del estudio en el momento basal era de 64 años, con 5.806 pacientes de edad igual o superior a 70 años.

Las vitaminas no tuvieron un efecto detectable sobre los criterios de valoración clínica ni afectaron a las reducciones del riesgo, que fueron similares en presencia y ausencia de las mismas. Por tanto, los análisis se realizaron en toda la población.

Criterio de valoración principal: Durante más de 5 años de seguimiento fallecieron el 12,9 % de los pacientes asignados a simvastatina y el 14,7 % de los asignados a placebo ($p = 0,0003$). Esto equivale a una reducción del riesgo absoluto del 1,8 %. Esta reducción se puede atribuir principalmente a reducciones de la tasa de muerte de origen coronario (reducción del riesgo absoluto del 1,2 %) y de muerte por otras causas vasculares (reducción del riesgo absoluto del 0,3 %).

Criterios de valoración secundarios: El análisis de los criterios de valoración secundarios indica que la simvastatina se asoció a reducciones de la incidencia de infarto de miocardio no mortal (reducción del riesgo absoluto del 2,1 %), de ictus (reducción del riesgo absoluto del 1,4 %) y de revascularización (reducción del riesgo absoluto del 2,56 %).

Las reducciones del riesgo observadas con la simvastatina fueron significativas para los criterios de valoración secundarios de EVM y ECM en todos los subgrupos predefinidos mayores, entre ellos los formados por los pacientes con diabetes, con enfermedad vascular periférica o con enfermedad cerebrovascular. Dentro de estos tres subgrupos, el efecto de la simvastatina sobre EVM y ECM fue significativo con o sin la inclusión de pacientes que también padecieran CC conocida.

En el estudio HPS, los perfiles de seguridad de la simvastatina y placebo fueron similares. Hubo una baja incidencia de miopatía (definida por concentraciones séricas de creatina cinasa superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad), que se produjo sólo en 11 pacientes tratados con simvastatina y en seis asignados a placebo. No hubo problemas de seguridad aparentes en pacientes con concentraciones basales bajas de colesterol-LDL (< 3 mmol/l), en los que las concentraciones promedio de colesterol-LDL durante el ensayo fueron de 1,8 mmol/l en el grupo tratado con simvastatina y de 2,7 mmol/l en el grupo que recibió placebo. No se confirmó en el HPS la asociación entre concentraciones bajas de colesterol total y aumento de hemorragias cerebrales observada en un estudio (Iso y cols., 1989).

Todas las indicaciones comentadas están cubiertas por la nueva indicación armonizada adoptada por el CPMP.

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zocord, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.1 Indicaciones terapéuticas es el siguiente:

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, como adyuvante de la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, disminución del peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica como adyuvante de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) o si estos resultan inadecuados.

Prevención cardiovascular

Reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con concentraciones de colesterol normales o aumentadas, como adyuvante de la corrección de otros factores de riesgos y otros tratamientos cardioprotectores (véase la Sección 5.1).

Sección 4.2. Posología y método de administración

Los Estados miembros han aprobado diferentes dosis iniciales y dosis diarias. En algunos de los RCP no se especifica la dosis diaria máxima.

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que justificara científicamente la información divergente de todos los Estados miembros y un texto común propuesto, especialmente con respecto a la gama de dosis terapéuticas diarias.

Después de examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zocord, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.2 Posología es el siguiente:

4.2 Posología y método de administración

El rango posológico es de 5-80 mg/día, administrados por vía oral en una única toma por la noche. Los ajustes de la posología, si son necesarios, se realizarán a intervalos no inferiores a 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg/día administrados en una toma única por la noche. La dosis de 80 mg sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Hipercolesterolemia

El paciente deberá seguir una dieta hipocolesterolemizante estándar y continuar con la misma durante el tratamiento con < Zocord >. La dosis de comienzo habitual es de 10-20 mg/día administrada en una sola toma por la noche. Los pacientes que requieran una disminución importante del C-LDL (superior al 45 %) pueden comenzar con 20-40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. Los ajustes de la posología, si son necesarios, se realizarán según las especificaciones anteriores.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

De acuerdo con los resultados de un estudio clínico controlado, la posología recomendada de < Zocord > es de 40 mg/día por la noche o de 80 mg/día en 3 dosis fraccionadas de 20 mg, 20 mg y una dosis nocturna de 40 mg. En estos pacientes, < Zocord > debe utilizarse como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) o si no se dispone de los mismos.

Prevención cardiovascular

En los pacientes con alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipemia), la dosis habitual de < Zocord > es de 20 a 40 mg/día, administrados en una toma única por la noche. El tratamiento farmacológico se puede iniciar simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de posología, si son necesarios, se realizarán según las especificaciones anteriores.

Tratamiento concomitante

< Zocord > es eficaz solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares. La administración se realizará más de dos horas antes o más de 4 horas después de la administración de dichos secuestradores de ácidos biliares.

En los pacientes tratados con ciclosporina, gemfibrozilo, otros fibratos (excepto fenofibrato) o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con < Zocord >, la dosis de este último no debe superar los 10 mg/día. En los pacientes que tomen amiodarona o verapamilo concomitantemente con < Zocord >, la dosis de este último no debe superar los 20 mg/día. (Véanse las secciones 4.4 y 4.5.)

Posología en la insuficiencia renal

No es necesario modificar la posología en los pacientes con insuficiencia renal moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se valorarán con cuidado las posologías superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, se administrarán con precaución.

Uso en personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la posología.

Uso en niños

No se han establecido dosis seguras y eficaces en niños. Por tanto, no se recomienda < Zocord > para uso pediátrico.

- Cuestiones relativas a la seguridad

Sección 4.3. Contraindicaciones

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque comunitario, pues se consideró que el texto sobre las contraindicaciones difería en gran medida entre los Estados miembros, en especial con respecto a:

- porfiria,
- miopatía,
- utilización concomitante de otros medicamentos que interactúen con la simvastatina,
- cirrosis biliar,
- hipercolesterolemia secundaria (hipotiroidismo, síndrome nefrótico).

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zocord, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.3 Contraindicaciones es el siguiente. El texto aprobado para el RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la simvastatina o a cualquiera de sus excipientes
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas
- Embarazo y lactancia (véase la Sección 4.6)
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (véase la Sección 4.5).

Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zocord, se ha aprobado el texto más adecuado para la sección armonizada 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo (véase el Anexo III): El texto del RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

Todas las demás secciones del RCP han sido armonizadas a raíz del procedimiento de referencia (excepto la de Cuestiones Administrativas, véase más adelante).

Por último, el CPMP ha considerado que todas las presentaciones pueden ser útiles para tratar a los pacientes en las indicaciones aprobadas.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando,

- que el ámbito de referencia ha sido la armonización de los resúmenes de características de los productos,
- que se ha evaluado el resumen de características del producto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CPMP ha recomendado la modificación de las Autorizaciones de Comercialización, cuyo Resumen de las Características del Producto se incluye en el Anexo III del Dictamen sobre Zocord y los nombres asociados (véase el Anexo I). Las principales divergencias establecidas al principio de la remisión han quedado resueltas.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA: ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y PUEDE QUE NO REPRESENTE EL TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ZOCORD 5 mg comprimidos con cubierta pelicular.
ZOCORD 10 mg comprimidos con cubierta pelicular.
ZOCORD 20 mg comprimidos con cubierta pelicular.
ZOCORD 40 mg comprimidos con cubierta pelicular.
ZOCORD 80 mg comprimidos con cubierta pelicular.

[Para ser implementado nacionalmente]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 10 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 20 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 40 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 80 mg de simvastatina.

Lista de excipientes, en 6.1.

[Para ser implementado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos con cubierta pelicular.

[“<Color>-color, comprimido con cubierta pelicular con forma-<forma> grabado "<descripción de la imagen del comprimido en ambas caras >" conteniendo <dosis> mg de simvastatina.”]

[Para ser implementado nacionalmente]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

Prevención cardiovascular

Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores (véase la sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El intervalo de dosis es de 5 - 80 mg/día, administrado oralmente en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un

máximo de 80 mg/día, administrado en una dosis única por la noche. La dosis de 80 mg solo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta reductora del colesterol estándar, y con la que debería continuar durante el tratamiento con <Zocord>. La dosis habitual de inicio es de 10 - 20 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (más del 45 %) pueden empezar con 20 - 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

En base a los resultados del estudio clínico controlado, la dosis recomendada es 40 mg/día de <Zocord> por la noche u 80 mg/día dividido en 3 dosis de 20 mg, 20 mg, y una dosis de 40 mg por la noche. <Zocord> debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej., aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

Prevención cardiovascular

La dosis habitual de <Zocord> es 20 a 40 mg/día administrado en una dosis única por la noche en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía coronaria (CC, con o sin hiperlipidemia). El tratamiento farmacológico debe iniciarse simultáneamente con la dieta y el ejercicio. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse como se ha especificado anteriormente.

Tratamiento concomitante

<Zocord> es eficaz solo o en combinación con secuestrantes de ácidos biliares. La dosis debe administrarse > 2 horas antes o > 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que toman ciclosporina, gemfibrozilo, otros fibratos (excepto fenofibrato) o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con <Zocord>, la dosis de <Zocord> no debe exceder de 10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona o verapamilo concomitantemente con <Zocord>, la dosis de <Zocord> no debe exceder de 20 mg/día. (Véanse las secciones 4.4 y 4.5)

Posología en la insuficiencia renal

No debe ser necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), debe considerarse cuidadosamente la administración de dosis superiores a 10 mg/día y, si se consideran necesarias, deben administrarse con precaución.

Uso en ancianos

No es necesario ajustar la dosis.

Uso en niños y adolescentes

No se han establecido la eficacia y la seguridad del uso en niños. Por tanto, no se recomienda el uso pediátrico de <Zocord>.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a simvastatina o a cualquiera de los excipientes

- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas
- Embarazo y lactancia (véase la sección 4.6)
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona) (véase la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de la creatinina cinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. La incidencia en los ensayos clínicos, en los que los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunas especialidades farmacéuticas que interactúan, ha sido aproximadamente de 0,03 % con 20 mg, 0,08 % con 40 mg y 0,4 % con 80 mg.

Determinación de la creatinina cinasa

La creatinina cinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas ($> 5 \times$ LSN), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Todos los pacientes que empiezan el tratamiento con simvastatina, o cuya dosis de simvastatina es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables.

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor inicial de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad > 70 años)
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo de tratamiento en relación con un posible beneficio, y se recomienda vigilancia clínica. Si un paciente ha experimentado previamente un trastorno muscular con un fibrato o una estatina, sólo debe iniciarse el tratamiento con un miembro diferente de la clase con precaución. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas ($> 5 \times$ LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas ($> 5 \times$ LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de $< 5 \times$ LSN, debe considerarse la

interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con estrecha vigilancia.

El tratamiento con simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos (véase también la sección 4.5)

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo y ciclosporina (véase la sección 4.2).

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina (véanse las secciones 4.2 y 4.5). También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con simvastatina 80 mg.

Consecuentemente, con respecto a los inhibidores de la CYP3A4, el uso de simvastatina concomitantemente con itraconazol, ketaconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con simvastatina durante el ciclo de tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse las secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y simvastatina.

La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina, gemfibrozilo, o dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina. Debe evitarse el uso combinado de simvastatina con gemfibrozilo, a menos que sea posible que los beneficios superen los aumentos del riesgo de esta combinación farmacológica. Los beneficios del uso combinado de simvastatina 10 mg al día con otros fibratos (excepto fenofibrato), niacina o ciclosporina deben ser cuidadosamente sopesados frente a los posibles riesgos de estas combinaciones. (Véanse las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Debe evitarse el uso combinado de simvastatina a dosis más altas de 20 mg al día con amiodarona o verapamilo a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2 y 4.5).

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ($a > 3 \times$ LSN) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendían lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. A los pacientes a los que se les ajusta la dosis a 80 mg, se les debe realizar una prueba adicional antes del ajuste de dosis, 3 meses después del ajuste a la dosis de 80 mg y después periódicamente (p. ej., semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas, y en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN.

Este fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Como con otros agentes hipolipemiantes, se han comunicado elevaciones moderadas ($< 3 \times \text{LSN}$) de las transaminasas séricas tras el tratamiento con simvastatina. Estos cambios aparecieron pronto tras el comienzo del tratamiento con simvastatina, en general fueron transitorios, no se acompañaron de otros síntomas y no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos y niacina (ácido nicotínico) ($\geq 1\text{g/día}$). Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (véase más adelante *Interacciones farmacocinéticas* y las secciones 4.2 y 4.4). Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre simvastatina

Interacciones que afectan a la CYP3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazadona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina simvastatina con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis más altas de simvastatina (véanse las secciones 4.2 y 4.4). Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, ciclosporina aumenta el AUC de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Amiodarona y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina (véase la sección 4.4). En un estudio clínico en curso, se ha comunicado miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona.

Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de aproximadamente un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 40 mg u 80 mg y verapamilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Diltiazem

Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y diltiazem. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó con diltiazem concomitante (véase la sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con simvastatina.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20 - 40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con simvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de simvastatina se cambiase o discontinuara, el mismo procedimiento debe ser repetido. El tratamiento con simvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Efectos de simvastatina sobre la farmacocinética de otras especialidades farmacéuticas

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

<Zocord> está contraindicado durante el embarazo (véase la sección 4.3).

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a <Zocord> o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman <Zocord> u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con <Zocord> puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, <Zocord> no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, intentando quedarse embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con <Zocord> debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Véase la sección 4.3)

Lactancia

Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchas especialidades farmacéuticas se excretan en la leche humana, y dada la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que toman <Zocord> no deben criar al pecho a sus hijos (véase la sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

<Zocord> no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos, que se han comunicado durante ensayos clínicos y/o después de la comercialización, son clasificados en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos, a largo plazo controlados con placebo, incluyendo el HPS y el 4S con 20.536 y 4.444 pacientes, respectivamente (véase la sección 5.1). Para el HPS, solo se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como “raros”.

En el HPS (véase la sección 5.1) se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de <Zocord> (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con <Zocord> 40 mg y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio.

Los índices de discontinuación debido a efectos adversos fueron comparables (4,8 % en pacientes tratados con <Zocord> 40 mg en comparación con 5,1 % de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue < 0,1 % en pacientes tratados con <Zocord> 40 mg. Las elevadas transaminasas (> 3 x LSN confirmado al repetir la prueba) fueron de 0,21 % (n = 21) para los pacientes tratados con <Zocord> 40 mg en comparación con el 0,09 % (= 9) de los pacientes tratados con placebo.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1000), Muy raras (< 1/10.000) incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: anemia

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica

Trastornos gastrointestinales:

Raras: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Raras: hepatitis/ictericia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raras: erupción cutánea, prurito, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Raras: miopatía, rabdomiólisis (véase la sección 4.4), mialgia, calambres musculares

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Raras: astenia

Raramente se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Pruebas complementarias:

Raras: aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamyl transpeptidasa) (véase la sección 4.4 *Efectos hepáticos*), aumentos de la fosfatasa alcalina; aumento de los niveles séricos de la CK (véase la sección 4.4).

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, se han registrado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, deben adoptarse medidas sintomáticas y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la HMG-CoA reductasa
Código ATC: C10A A01

Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxilado que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que <Zocord> reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de las proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto de disminución de LDL de <Zocord> puede implicar la reducción de la concentración de colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con <Zocord>. Además, <Zocord> aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con <Zocord> fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 - 80 años), con o sin hiperlipidemia, y con cardiopatía coronaria, otras enfermedades arteriales oclusivas o diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con <Zocord> 40 mg/día y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante un periodo medio de 5 años. Al principio, 6.793 pacientes (33 %) tenían niveles de C-LDL por debajo de 116 mg/dl; 5.063 pacientes (25 %) tenían niveles entre 116 mg/dl y 135 mg/dl y 8.680 pacientes (42 %) tenían niveles superiores a 135 mg/dl.

El tratamiento con <Zocord> 40 mg/día comparado con placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9 %] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7 %] en pacientes tratados con placebo; $p = 0,0003$), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18 % (587 [5,7 %] frente a 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; reducción del riesgo absoluto del 1,2 %). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. <Zocord> también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27 % ($p < 0,0001$). <Zocord> redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación de las arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30 % ($p < 0,0001$) y un 16 % ($p < 0,006$), respectivamente. <Zocord> redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25 % ($p < 0,0001$), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30 % ($p < 0,0001$). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, <Zocord> redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21 % ($p = 0,0293$). Las reducciones proporcionales en el índice de acontecimientos fue similar en cada subgrupo de pacientes estudiados, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, aquellos con edad inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/l en la inclusión.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), se valoró el efecto del tratamiento con <Zocord> sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con CC y un nivel basal de colesterol total de 212-309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales y con 20 - 40 mg/día de <Zocord> ($n = 2.221$) o placebo ($n = 2.223$) durante una duración media de 5,4 años. <Zocord> redujo el riesgo de muerte en un 30 % (reducción del riesgo absoluto del 3,3 %). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42 % (reducción del riesgo absoluto del 3,5 %). <Zocord> también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34 %. Además, <Zocord> redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales

y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada

En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias de C-LDL fueron del 30, 38, 41 y 47 %, respectivamente. En estudios de pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) de simvastatina 40 mg y 80 mg, las reducciones medias en los triglicéridos fueron del 28 y 33 % (placebo: 2 %), respectivamente, y los aumentos medios de C-LDL fueron del 13 y 16 % (placebo: 3 %), respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

Absorción

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

Distribución

La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es >95 %.

Eliminación

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 60 % en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes de especialidad farmacéutica absorbida excretada en la bilis así como especialidad farmacéutica no absorbida. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En base a los estudios convencionales sobre farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales, y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para ser implementado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

[Para ser implementado nacionalmente]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para ser implementado nacionalmente]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para ser implementado nacionalmente]

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para ser implementado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para ser implementado nacionalmente]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO