

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVAN HALTIJOISTA, PAKKAUKSISTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Itävalta	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Itävalta	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Itävalta	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Itävalta	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Suomi	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Saksa	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Kreikka	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Portugali	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	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Portugali	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	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Portugali	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	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	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	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Portugali	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	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Espanja	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Tabletit, kalvopäällysteinen	Suun kautta antoon
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO ZOCORDIN JA LIITÄNNÄISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

- Laatuun koskevat kysymykset

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu.

Valmisteyhteenvedon farmaseuttiset tiedot harmonisoitiin, paitsi kohtia, jotka on lisättävä jäsenvaltioissa kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä (kohta 6).

- Tehokkuutta koskevat kysymykset

EU:n jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa aiemmin esiintyneitä eroavuuksia olivat:

- Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään ja perustelemaan tieteellisesti yhteinen EU:n laajuinen kanta, koska Zocordin käyttöä koskevissa kansallisissa hyväksynnöissä oli eroja, jotka koskivat seuraavia:

Sydän- ja verisuonitautien sekundaarinen estäminen on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa, Islannissa ja Norjassa. Käyttöaiheen sanamuoto (ja tästä syystä sen täsmällinen merkitys) vaihtelee kuitenkin suuresti eri maissa.

Primaarinen hyperkolesterolemia (Fredricksonin tyypit IIa ja IIb) on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa, Islannissa ja Norjassa. Käyttöaiheen sanamuoto (ja tästä syystä sen täsmällinen merkitys) vaihtelee kuitenkin suuresti kansallisesti hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa.

Dysbetalipoproteinemia (Fredricksonin tyyppi III) on hyväksytty vain muutamissa jäsenvaltioissa.

Hypertriglyseridemia (Fredricksonin tyyppi IV) on hyväksytty vain muutamissa jäsenvaltioissa.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia on hyväksytty käyttöaiheeksi siten, että lääkevalmistetta annettaisiin ”ruokavalion ja muiden kuin ruokavaliota koskevien hoitomenetelmien lisänä silloin, kun nämä hoitomenetelmät ovat olleet riittämättömiä” muutamissa jäsenvaltioissa, ja muissa jäsenvaltioissa se on hyväksytty siten, että lääkevalmistetta annettaisiin ”ruokavalion ja muiden, ruokavalioon liittymättömien hoitomenetelmien yhteydessä silloin, kun ruokavalio ja muut ei-farmakologiset hoitomenetelmät ovat olleet riittämättömiä”.

- **Primaarisen hyperkolesterolemian tai dyslipidemian sekamuodon hoito, homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoito.**

Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LD-lipoproteiinien (LDL) aiheuttamaa kolesterolipitoisuutta. LDL koostuu proteiinista, jonka tiheys on hyvin alhainen (VLDL), ja se hajoaa pääasiassa LDL-reseptorin suuren affiniteetin johdosta. Simvastatiinin LDL:tä alentava mekanismi saattaa aiheuttaa sekä VLDL-kolesterolipitoisuuden alentumista että LDL-reseptorin indusoitumista. Ne vähentävät LDL-kolesterolin tuotantoa ja nopeuttavat sen hajoamista. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus alenee merkittävästi simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini lisää kohtalaisesti HD-lipoproteiinkolesterolipitoisuutta ja alentaa plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen ja LDL-kolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen alenevat.

- **dysbetalipoproteinemia**

Dysbetalipoproteinemia (Fredricksonin tyypin III hyperlipidemia) on hyväksytty käyttöaiheeksi kuudessa jäsenvaltiossa (Alankomaat, Irlanti, Islanti, Itävalta, Portugali ja Ranska). Tämä käyttöaihe perustuu pääasiassa tutkimukseen 133, satunnaistettuun lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, joka oli suunniteltu simvastatiinin tehon arviointiin potilailla, joilla on kombinoitunut hyperlipidemia (siihen liittyy kohonnut kolesterolipitoisuus ja triglyseridipitoisuus). Tähän sairausryhmään kuuluu useita sairauksia, kuten perinnöllinen kombinoitunut hyperlipidemia, muita huonosti karakterisoituja polygeenisia oireyhtymiä sekä dysbetalipoproteinemiaa.

Tutkittavaan ryhmään kuului miehiä ja naisia, joiden ikäjakauma oli 21–70 vuotta ja joilla oli kombinoitunut hyperlipidemia. Se oli määritelty viikon -4 ja -2 LDL-kolesteroliarvona, joka oli yli 130 mg/dl, ja triglyseridiarvona, joka oli 300–700 mg/dl. Potilaat, joilla oli tyypin 2 diabetes, soveltuivat hyvin osallistumaan tutkimukseen, jos heidän A_{1C}-hemoglobiiniarvonsa ei ollut $\leq 10\%$ viikolla -4.

130 potilasta satunnaistettiin saamaan 80 mg simvastatiinia, 40 mg simvastatiinia tai lumelääkettä. Ensisijainen tavoite oli määrittää simvastatiinin LDL-kolesterolia alentava teho kuuden viikon pituisen hoitoajan jälkeen potilailla, joilla oli kombinoitunut hyperlipidemia. Simvastatiiniannokset olivat 80 mg vuorokaudessa ruokavalioon yhdistettynä ja 40 mg vuorokaudessa ruokavalioon yhdistettynä, ja niitä verrattiin ruokavalion ja lumelääkkeen tehoon.

Toissijaisena tavoitteena oli arvioida seuraavat seikat kuuden viikon ajan hoidetuista potilaista, joilla oli kombinoitunut hyperlipidemia: (1) simvastatiinin vuorokausiannoksen 80 mg + ruokavalion ja vuorokausiannoksen 40 mg + ruokavalion teho verrattuna ruokavalion + lumelääkkeen tehoon VLDL-kolesteroliin, triglyserideihin, muuhun kuin HDL-kolesteroliin sekä HDL-kolesteroliin; (2) simvastatiinin vuorokausiannoksen 80 mg + ruokavalion ja vuorokausiannoksen 40 mg + ruokavalion teho verrattuna ruokavalion + lumelääkkeen tehoon LDL-kolesteroliin, VLDL-kolesteroliin, triglyserideihin ja muuhun kuin HDL-kolesteroliin alaryhmässä, jonka potilailla oli kombinoitunu hyperlipidemia ja aikuistyyppinen diabetes (NIDDM; tyypin 2 diabetes); ja (3) simvastatiinin vuorokausiannoksen 80 mg turvallisuus ja siedettävyyden potilailla, joilla oli kombinoitunut hyperlipidemia.

Todettiin lumelääkkeen sekä 40 mg:n ja 80 mg:n simvastatiinihoidon annoksesta riippuvat prosentuaaliset muutokset lähtötasosta ensisijaisessa tavoitteessa (LDL-kolesterolipitoisuus) ja toissijaisissa tavoitteissa (VLDL-kolesterolipitoisuus, triglyseridipitoisuus, muu kuin HDL-kolesterolipitoisuus, HDL-kolesterolipitoisuus, apolipoproteiini B ja apolipoproteiini A-I). Potilailla, joilla oli kombinoitunut hyperlipidemia ja tyypin 2 diabetes (n=24 satunnaistettu), todetut annoksesta riippuvat prosentuaaliset muutokset lähtötasosta eivät poikenneet niistä muutoksista, jotka todettiin potilaissa, joilla ei ollut diabetesta.

Kahdeksalla potilaalla havaittiin jälkepäin dysbetalipoproteinemia koholla olevien kolesterolipitoisuuksien ja triglyseridipitoisuuksien, apolipoproteiini E2/2:n genotyypin esiintymisen ja VLDL/triglyseridipitoisuuden suhteen arvon $\geq 0,25$ perusteella. Myyntiluvan haltija esitteli tietoja seitsemästä potilaasta (satunnaistettu kolmeen ryhmään) ja esitti, että simvastatiinilla havaittiin suuri ja merkitsevä teho kaikissa tutkimuksissa muuttujissa HDL-kolesterolipitoisuus lukuun ottamatta (ks. taulukkoa 1).

Taulukko 1. Keskiarvon prosentuaalinen (%) muutos (95 % IC)

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

Stuytin et al. suorittama tutkimus oli open-label-tutkimus. Se koski 12 potilasta, joilla oli familiaalinen dysbetalipoproteinemia. Kolmen viikon lumelääkkeen käytön jälkeen heitä hoidettiin kuuden viikon ajan simvastatiinilla, jonka annosta nostettiin (10 mg kahdesti vuorokaudessa, 20 mg kahdesti vuorokaudessa ja 40 mg kahdesti vuorokaudessa). Annoksella 80 mg seerumin kolesterolipitoisuuden keskiarvo laski arvosta $12,30 \pm 4,96$ arvoon $5,29 \pm 1,24$ mmol/l (laskun keskiarvo 54 %) ja seerumin triglyseridipitoisuuden keskiarvo laski arvosta $8,77 \pm 7,16$ arvoon $3,61 \pm 1,33$ mmol/l (-48 %). Tämä johtui VLDL- ja LDL-lipidien vähentymisestä. Seerumin VLDL-kolesterolin ja seerumin triglyseridien pitoisuuksien suhde pieneni ja apolipoproteiinit B ja E vähenivät. Tämä viittaa siihen, että verenkierron jäännöspartikkeleiden määrä väheni.

Feussnerin et al. suorittama tutkimus koski 19 potilasta, joilla oli dysbetalipoproteinemia. Heitä hoidettiin 30 viikon ajan avohoidossa yksinomaan simvastatiinilla (20 tai 40 mg vuorokaudessa) tai yhdistelmähoitona gemfibrotsiilin kanssa (450 mg vuorokaudessa).

Annoksella 20 mg (n=19) plasman kolesterolipitoisuuden keskiarvo laski 39,3 % ($p < 0,05$) ja plasman triglyseridipitoisuuden keskiarvo laski 41,8 % (ns); VLDL-kolesterolipitoisuus laski 44,8 % (ns), LDL-kolesterolipitoisuus laski 36,5 % ($p < 0,01$) ja HDL-kolesterolipitoisuus nousi 18,1 % (ns).

Simvastatiinin vuorokausiannoksella 40 mg hoidettiin kolmeatoista (13) potilasta. Tämän hoidon aikana LDL-kolesterolipitoisuus aleni merkittävästi, 22,3 % ($p < 0,01$). Kuutta potilasta, joiden hyperlipidemiaa monoterapia ei ollut parantanut, hoidettiin yhdistelmälääkityksellä antamalla heille simvastatiinia (40 mg vuorokaudessa) ja gemfibrotsiilia (450 mg vuorokaudessa). Yksinään annettuun simvastatiiniin verrattuna gemfibrotsiilin lisääminen laski edelleen plasman kokonaiskolesterolipitoisuutta 14,9 %, VLDL-kolesterolipitoisuutta 23,5 % ja triglyseridipitoisuutta 17,1 %, vaikka tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Civeiran et al. suorittamassa satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin gemfibrotsiilin (1 200 mg vuorokaudessa) ja simvastatiinin (20 mg vuorokaudessa) vaikutuksia lipideihin, apolipoproteiini AI:seen, apolipoproteiini B:hen ja apolipoproteiini E:hen sekä VLDL:n, IDL:n, LDL:n ja HDL:n lipidi- ja apolipoproteiini B -pitoisuuteen kymmenellä potilaalla, joilla oli tyypin III hyperlipoproteinemia.

Kokonaiskolesterolin, VLDL-kolesterolin, IDL-kolesterolin ja apolipoproteiini B:n pitoisuus laski molemmilla lääkkeillä. Gemfibrotsiililla saatiin suurempi triglyseridien lasku ($109 \pm 28,2$ mg/dl, $p = 0,005$), suurempi VLDL-kolesterolin lasku ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, $p = 0,05$) ja suurempi VLDL-triglyseridien lasku ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, $p = 0,003$) kuin simvastatiinilla. LDL-kolesterolin lasku oli tehokkaampaa simvastatiinilla kuin gemfibrotsiililla ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, $p = 0,03$). HDL-kolesterolin oli gemfibrotsiilihoitoon jälkeen $5,71 \pm 2,37$ mg/dl korkeampi kuin simvastatiinihoitoon jälkeen.

• Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemia (Fredricksonin tyypin IV hyperlipidemia) on hyväksytty käyttöaiheeksi neljässä jäsenvaltiossa (Islanti, Itävalta, Portugali ja Saksa). Tämä käyttöaihe perustui pääasiassa tutkimukseen 145, satunnaistettuun lumekontrolloituun nelivaiheiseen rinnakkaiseen kaksoissokkomonikeskustutkimukseen. Ennen satunnaistamista oli neljän viikon pituinen valmisteleva jakso, johon

sisältyi ruokavalio ja lumelääke. Valitut potilaat satunnaistettiin saamaan yhtä neljästä lääkityksestä (suhteessa 1:1:1:1): lumelääkettä, 20, 40 tai 80 mg simvastatiinia.

Tutkittavaan ryhmään kuului miehiä ja naisia, joiden ikäjakauma oli 18–70 vuotta. Viikoilla -4 ja -1 heidän triglyseridiarvonsa olivat 300–900 mg/dl, heidän yksittäisten triglyseridiarvojensa alemman arvon tuli olla ≥ 70 % ylemmästä ja ylemmän arvon tuli olla ≤ 900 mg/dl.

Seuraavan kriteerin perusteella erotettiin 116 potilaan alaryhmä, jolla oli erillinen hypertriglyseridemia (Fredricksonin tyyppi IV hyperlipidemia): perustason LDL-kolesteroli < 130 mg/dl, kun kaikkien tämän tutkimuksen potilaiden triglyseridien lähtötaso oli > 200 mg/dl.

Ensisijainen tavoite oli arvioida triglyseridejä alentava hoitovaste lumelääkkeellä sekä 20, 40 ja 80 mg:n simvastatiiniannoksilla kuuden viikon hoitajakson jälkeen potilailla, joilla oli hypertriglyseridemia.

Toissijaisena tavoitteena oli arvioida seuraavat asiat kuuden viikon ajan simvastatiinilla hoidetuista potilaista, joilla oli hypertriglyseridemia: (1) vuorokausiannosten 20, 40 tai 80 mg triglyseridejä alentava teho; (2) triglyseridien lähtötasojen vaikutus triglyseridejä alentavaan tehoon; (3) simvastatiinin vuorokausiannosten 20, 40 tai 80 mg vaikutukset LDL-kolesteroliin, VLDL-kolesteroliin, muuhun kuin HDL-kolesteroliin, HDL-kolesteroliin, apolipoproteiineihin B, A-I, E, C-III ja fibrinogeeniin; (4) simvastatiinin vuorokausiannosten 20, 40 tai 80 mg vaikutukset lipoproteiinien jäännösmetaboliaan sekä (5) simvastatiinin vuorokausiannosten 20, 40 tai 80 mg siedettävyyttä.

Tehokkuutta koskevat tulokset: Ensisijaisen tavoitteen, joka oli triglyseridit, ja toissijaisten tavoitteiden, jotka olivat LDL-kolesteroli, apo B, HDL-kolesteroli, muu kuin HDL-kolesteroli ja VLDL-kolesteroli, simvastatiiniannosten 20, 40 ja 80 mg hoitovaste suuntaa antavissa testeissä oli merkittävä lumelääkkeeseen verrattuna.

Alaryhmässä, jonka potilailla oli erillinen hypertriglyseridemia, havaittiin keskimääräiset triglyseridien prosentuaaliset muutokset -13,3, -20,7, -20,6, ja -33,0 % ryhmissä, joita hoidettiin lumelääkkeellä ja simvastatiiniannoksilla 20, 40 ja 80 mg (ks. taulukkoa 2). Suuntaa antavan testin triglyseridivaste oli merkitsevä, kun annos kasvoi lumelääkkeestä simvastatiiniannokseen 80 mg ($p=0,001$). Triglyseridejä alentava hoitovaste oli merkittävä, kun annos kasvoi lumelääkkeestä simvastatiiniannokseen 40 mg ($p=0,041$). Lumelääkkeen ja 20 mg:n hoidon välillä ei saavutettu merkittävää eroa ($p>0,100$). Kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja apolipoproteiini B laskivat merkittävästi.

Taulukko 2. Lähtötason keskiarvon¹/keskimääräinen² prosentuaalinen muutos

	TG ²	LDL-k ¹	Apo B ¹	HDL-k ¹	VLDL-k ²
Lumelääke	-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)

Yhdenkään potilaan ALT- ja/tai AST-arvot eivät nousseet yli 3-kertaisiksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna. Ryhmässä, jonka simvastatiiniannos oli 40 mg, yhden potilaan CK-arvo nousi kokeen aikana yli 5-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna, mutta tutkija ei pitänyt sitä haittavaikutuksena. Todisteita siitä, että CK-arvo, joka oli yli 5-kertainen normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna, nousisi edelleen, ei havaittu, kun simvastatiiniannos kasvoi lumelääkkeestä annokseen 80 mg. Kokeen aikana ei havaittu myopatiaa eikä CK-arvon nousua yli 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna.

NCEP:n asiantuntijaryhmän III (Expert Panel III) mukaan muun kuin HDL-kolesterolin tavoitepitoisuus on tavallisesti saavutettavissa triglyseridejä alentavalla lääkkeellä, kun LDL-kolesterolipitoisuus ei ole merkittävästi koholla. Näistä lääkkeistä nikotiinihappo on tavallisesti

tehokkain, koska se alentaa triglyseridejä 30–50 prosentilla aiheuttamatta yleensä vastaavaa LDL-kolesterolin nousua, ja samalla nikotiinihappo nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta 20–30 prosenttia. Henkilöillä, joilla on nikotiinihapon vasta-aihe tai jotka sietävät huonosti tätä lääkettä, fibriinihapon johdannaiset alentavat triglyseridejä 40–60 prosenttia ja nostavat HDL-kolesterolipitoisuutta 15–25 prosenttia. Fibraatit nostavat kuitenkin usein LDL-kolesterolipitoisuutta 5–30 prosenttia. Tämä vastaava LDL-kolesterolin nousu merkitsee tavallisesti sitä, että fibraatit eivät yksinään alenna muun kuin HDL-kolesterolin pitoisuutta.

Tutkimus 145 osoittaa, että simvastatiinilla saadaan aikaan triglyseridien laskua, mutta lasku on vähäisempää (40 mg:n ja 80 mg:n simvastatiiniannoksilla -20,6 ja -33 prosenttia) kuin se, joka saadaan nikotiinihapolla tai fibriinihapon johdannaisilla. Koska simvastatiini ei ole tehokas triglyseridejä alentava lääke, sitä tulisi pitää toisen vaiheen lääkehoitona. Tutkimuksessa 145 on lisäksi tutkimusmenetelmää koskevia puutteita, esim. nikotiinihapolla hoidetun kontrolliryhmän puuttuminen sekä tutkimukseen kuuluvien erillistä hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden pieni lukumäärä.

- **homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia**

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) on hyväksytty Zocordin käyttöaiheeksi 11 jäsenvaltiossa (Alankomaat, Belgia, Espanja, Irlanti, Islanti, Itävalta, Kreikka, Luxemburg, Portugali, Ranska ja Yhdistynyt kuningaskunta). Tämä käyttöaihe perustuu tutkimukseen 114, yhden keskuksen suorittamaan rinnakkaiseen kaksivaiheiseen kaksoissokkotutkimukseen, jossa annoksen kokoa kasvatettiin ja jossa arvioitiin suurten simvastatiiniannosten (80 ja 160 mg) tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia.

Tässä tutkimuksessa simvastatiinia satunnaistettiin 40 mg yhtenä annoksena vuorokaudessa tai 80 mg vuorokaudessa (kolmena annoksena) 12 potilaalle, joilla oli homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Ennen koetta oli neljän viikon pituinen valmisteleva jakso, johon sisältyi ruokavalio ja lumelääke. Simvastatiinia satunnaistettiin kahdeksalle potilaalle 80 mg vuorokaudessa ja neljälle potilaalle 40 mg vuorokaudessa. Yhdeksän viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden annosta, jotka aluksi saivat simvastatiinia 80 mg vuorokaudessa, lisättiin 160 mg:ksi vuorokaudessa (se annettiin kolmeksi annokseksi jaettuna) yhdeksän viikon ajaksi ja niille potilaille, jotka saivat 40 mg simvastatiinia illalla, annettiin 40 mg kolmeksi annokseksi jaettuna.

Ensisijainen tavoite oli arvioida simvastatiinin LDL-kolesterolia alentava teho vuorokausiannoksilla 80 ja 160 mg potilailla, joilla oli homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, ja toissijainen tavoite oli määritellä simvastatiinin vuorokausiannosten 80 mg ja 160 mg lyhytaikainen turvallisuusprofiili tässä potilasjoukossa.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia määriteltiin LDL-kolesterolipitoisuutena ≥ 500 mg/dl, ja lisäksi potilaalla tuli olla vähintään kaksi seuraavista: jänneksantooma, molemmilla vanhemmilla diagnosoitu familiaalinen hyperkolesterolemia tai LDL-reseptorin genotyyppi, joka osoittaa mutaation molemmissa LDL-reseptorigeneissä. Tutkimukseen rekrytoitiin 12 potilasta, joiden ikäjakauma oli 13–40 vuotta.

Tehon arviointia varten arvioitiin kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit, Lp(a) ja apolipoproteiinit B ja E. Arvioitiin kliiniset haittavaikutukset ja laboratoriotutkimusten avulla selvitettävät haittavaikutukset ja tärkeät taudinmerkit sekä suoritettiin rutiininomaiset turvallisuutta koskevat laboratoriotestit. Seuraavien seikkojen etukäteen määriteltäviä muutoksia seurattiin laboratoriotestien avulla: alkalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, punasolut, hemoglobiini, neutrofiilit, verihiutaleiden lukumäärä, seerumin kreatiniini, seerumin glukoosi, seerumin virtsahappo ja valkosolujen lukumäärä.

Havaittu lähtötason keskiarvon muutos LDL-kolesterolille oli $-24,6\%$ ja $-30,6\%$, kun annos oli 80 mg ja 160 mg, kokonaiskolesterolin keskiarvon muutos oli $-23,0\%$ ja $-28,8\%$ ja HDL-kolesterolin keskiarvon muutos oli $+7,4\%$ ja $+4,7\%$, kun annos oli 80 mg ja 160 mg (ks. taulukkoa 3).

Taulukko 3. Lähtötason keskiarvon muutos (%) (SD)

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

Tutkittavissa potilaissa ei ollut yhtään myopatiatapausta eikä CK-pitoisuuden keskiarvoissa havaittu vastaavia vaikutuksia. Maksan osalta todettiin, että yhdenkään potilaan ALT- tai AST-arvot eivät nousseet yli 3-kertaisiksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna.

Huolimatta siitä, että tähän tutkimukseen sisältyi vain pieni määrä potilaita, esittelijä on sitä mieltä, että tämä käyttöaihe voitaisiin hyväksyä, koska homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia on hyvin harvinainen sairaus ja sitä on vaikea hoitaa, koska potilailla on vain vähän tai ei lainkaan LDL-reseptoriaktiivisuutta. Tästä syystä he ovat resistenttejä hoidollisille ruokavalioille ja useimmille kolesterolia alentaville lääkkeille. Nykyisin hyväksyttäviä hoitoja ovat erilaiset plasmafereesit, jotka poistavat plasmasta selektiivisesti VLDL:n ja LDL:n.

- **Sydän- ja verisuonitapahtumien primaari- ja sekundaariehkäisy**

Käyttöaihe sekundaariehkäisy perustui alun perin tutkimukseen 4S, joka oli suunniteltu arvioimaan simvastatiinin kolesterolia alentavaa vaikutusta sepelvaltimotautipotilaiden (CHD-potilaiden) kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen. 4 444 potilasta, joilla oli angina pectoris tai aikaisempi sydäninfarkti ja joilla oli hyperkolesterolemia ja lipidejä alentava ruokavalio, satunnaistettiin kaksoissokkotutkimuksessa saamaan simvastatiinia tai lumelääkettä, ja heitä seurattiin keskimäärin 5,4

vuotta. Tutkimuksessa selvitettiin a) simvastatiinin vaikutusta kuolleisuuteen, b) simvastatiinin vaikutusta vaikeisiin sepelvaltimotapahtumiin ja c) simvastatiinin vaikutusta mihin tahansa sepelvaltimotapahtumiin.

Tämä laaja, hyvin suoritettu monivuotinen tutkimus antaa riittävästi tietoa, joka tukee simvastatiinin hyötyä kliinisten tapausten vähentämisessä hyperkolesterolemian sekundaariehkäisyssä.

Toinen ja tuoreempi sydäntautien ehkäisyyn liittyvä tutkimus (Heart Protection Study, HPS) tukee käyttöaihetta primaariehkäisy. Tässä kliinisessä tutkimuksessa oli yli 20 000 osanottajaa, joiden ikäjakama oli 40–80 vuotta. Sen tarkoitus oli osoittaa, onko statiinihoidosta hyötyä henkilöille, joilla on suuri sydän- ja verisuonitautien (CVD) riski mutta joilla on keskimääräinen tai alhainen kokonaiskolesterolipitoisuus ja LDL-kolesterolipitoisuus.

Potilaille, joilla oli suuri riski (heidät määriteltiin henkilöinä, joilla oli ollut sepelvaltimotauti, diabetes, aivohalvaus tai perifeerinen verisuonisairaus), annettiin simvastatiinia (40 mg vuorokaudessa), antioksidanttitiamiineja (20 mg beetakaroteenia, 250 mg C-vitamiinia ja 600 mg E-vitamiinia vuorokaudessa) tai lumelääkettä käyttäen faktorimallia 2 x 2.

Ensisijaisia tuloksia olivat kaikista syistä johtuvat kuolemantapaukset, sepelvaltimotautikuolemat sekä muista syistä johtuvat kuolemat. Toissijaisia tuloksia olivat vaikutus spesifisiin, muista syistä kuin sepelvaltimotaudista johtuviin kuolemiin, merkittävät sepelvaltimotapaukset sekä merkittävät verisuonitautitapaukset, kuolemaan johtaneet aivohalvaukset ja muut aivohalvaukset. Muita toissijaisten analyysien kohteita olivat vaikutukset merkittäviin sepelvaltimotapahtumiin (major coronary events, MCE) ja merkittäviin verisuonitautitapahtumiin (major vascular events, MVE) aikaisemman taudin eri alaryhmissä ja muissa merkittävissä alaryhmissä, jotka määriteltiin tutkimuksen alussa.

Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 20 536 potilasta. Noin kahdella kolmanneksella potilaista oli sepelvaltimotauti (CHD), johon saattoi liittyä verisuonia tukkiva muun verisuonen kuin sepelvaltimon verisuonisairaus, diabetes tai verenpainetauti. Lähes 4 000 potilaalla oli diabetes mutta ei sepelvaltimotautia. Potilaista neljäsosa oli naisia, ja lähtötasolla koko tutkitavan ryhmän ikä oli keskimäärin 64 vuotta. Potilaista 5 806 oli 70-vuotiaita tai sitä vanhempia.

Vitamiineilla ei ollut havaittavaa vaikutusta kliinisiin tuloksiin eivätkä ne pienentäneet riskejä. Riskit olivat yhtä suuria vitamiineja käytettäessä kuin ilman niitä. Tästä syystä analysointi suoritettiin koko potilasryhmälle.

Ensisijainen tulos: Viiden vuoden seurannan aikana simvastatiinia saaneista potilaista kuoli 12,9 % ja lumelääkettä saaneista potilaista kuoli 14,7 % ($p=0,0003$). Tämä merkitsee sitä, että absoluuttinen riski on vähentynyt 1,8 %. Tämä vähentyminen voidaan selittää pääasiassa sepelvaltimokuolemien vähentymisellä (absoluuttinen riski on vähentynyt 1,2 %) ja muiden verisuonitautikuolemien vähentymisellä (absoluuttinen riski on vähentynyt 0,3 %).

Toissijaiset tulokset: Toissijaisten tulosten analysointi osoittaa, että simvastatiini vähensi muita kuin kuolemaan johtavia sydäninfarkteja (absoluuttinen riski väheni 2,1 %), aivohalvauksia (absoluuttinen riski väheni 1,4 %) ja revaskularisaatioita (absoluuttinen riski väheni 2,56 %).

Simvastatiinilla havaittu riskien vähentyminen oli merkitsevää toissijaisten tulosten MVE:n ja MCE:n vertailussa kaikissa suurissa edeltä käsin määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joilla oli diabetes, perifeerinen verisuonisairaus tai aivoverisuonisairaus. Kaikissa näissä kolmessa aikaisemman sairauden alaryhmissä simvastatiinin vaikutus MVE:hen ja MCE:hen oli merkitsevä riippumatta siitä, otettiinko tarkasteluun mukaan potilaat, joilla myös tiedettiin olevan sepelvaltimotauti.

HPS-tutkimuksessa simvastatiinilla ja lumelääkkeellä oli samanlainen turvallisuusprofiili. Myopatiaa esiintyi vähän (se määriteltiin seerumin kreatiinikinaasipitoisuutena, joka ylitti kymmenen kertaa normaaliarvoalueen ylärajan). Sitä esiintyi vain 11 simvastatiinilla hoidetulla potilaalla ja kuudella lumelääkettä saaneella potilaalla. Selviä turvallisuusongelmia ei ollut potilailla, joiden LDL-kolesterolin lähtötaso oli alhainen (< 3 mmol/l). Heillä LDL-kolesterolipitoisuus kokeen aikana oli 1,8

mmol/l simvastatiinilla hoidetussa ryhmässä ja 2,7 mmol/l lumelääkettä saaneessa ryhmässä. HPS-tutkimus ei vahvistanut eräissä tutkimuksissa (Iso et al. 1989) havaittua alhaisen kolesterolipitoisuuden ja aivoverenvuodon lisääntymisen välistä yhteyttä.

CPMP:n hyväksymä uusi harmonisoitu käyttöaihe kattaa kaikki edellä esitetyt käyttöaiheet.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Zocordia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.1. Käyttöaiheet:

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito ruokavalioon yhdistettynä silloin, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esim. liikunta, painon lasku) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoito ruokavalioon ja muihin lipidiarvoja alentaviin hoitoihin (esim. LDL-afereesiin) yhdistettynä tai silloin, jos tällaiset hoidot eivät sovellu.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden ja -sairastuvuuden vähentäminen potilailla, joilla on ilmeinen ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai diabetes ja joko normaali tai kohonnut kolesterolipitoisuus, yhdistettynä muita riskitekijöitä korjaavaan ja muuhun sydäntä suojaavaan hoitoon (ks. kohtaa 5.1).

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

Jäsenvaltiot ovat hyväksyneet erilaisen alkuannoksen ja vuorokausiannoksen. Eräissä hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa ei täsmennetty enimmäisannosta.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin perustelemaan tieteellisesti jäsenvaltioiden poikkeavia tietoja ja perustelemaan ehdotettua yhteistä sanamuotoa, erityisesti terapeutin vuorokausiannoksen osalta.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Zocordia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.2 Annostus ja antotapa:

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on 5–80 mg vuorokaudessa annettuna suun kautta yhtenä annoksena illalla. Tarvittaessa tulisi suorittaa annoksen tarkistaminen väliajoin, joiden pituus on vähintään neljä viikkoa, enimmäisannos on 80 mg vuorokaudessa yhtenä annoksena illalla. Annosta 80 mg suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri sydän- ja verisuonitautien komplikaatioiden riski.

Hyperkolesterolemia

Potilaan tulisi noudattaa kolesterolia alentavaa standardiruokavaliota ja hänen tulisi jatkaa tätä ruokavaliota < Zocord > -hoidon ajan. Tavallinen alkuannos on 10–20 mg vuorokaudessa yhtenä annoksena illalla. Potilailla, joiden LDL-kolesterolipitoisuutta on alennettava huomattavasti (yli 45 %), alkuannos voi olla 20–40 mg vuorokaudessa yhtenä annoksena illalla. Tarvittaessa annoksen tarkistaminen tulisi suorittaa edellä esitetyllä tavalla.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Kontrolloidun kliinisen tutkimuksen perusteella < Zocord >in suositeltava annos on 40 mg vuorokaudessa illalla tai 80 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen, 20 mg, 20 mg ja illalla otettava annos 40 mg. < Zocord >ia tulisi käyttää näillä potilailla muihin lipidiarvoja alentaviin hoitoihin (esim. LDL-afereesiin) yhdistettynä tai silloin, jos tällaisia hoitokeinoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

< Zocord >in tavallinen annos on 20–40 mg vuorokaudessa yhtenä annoksena illalla potilaille, joilla on suuri sydän- ja verisuonitautien riski (joilla on sepelvaltimotauti ja joilla on tai ei ole hyperlipidemiaa). Lääkehoito voidaan aloittaa samanaikaisesti ruokavalion ja liikunnan kanssa. Tarvittaessa annoksen tarkistaminen tulisi suorittaa edellä esitetyllä tavalla.

Samanaikainen käyttö

< Zocord > on tehokas yksinään tai sappihappoja sitovien aineiden kanssa. Lääke tulisi ottaa joko kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovien aineiden antamista tai neljä tuntia sen jälkeen.

Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti < Zocord >in kanssa siklosporiinia, gemfibrosiilia, muita fibraatteja (lukuun ottamatta fenofibraatteja) tai niasiinia lipidiarvoja alentavina annoksina (≥ 1 g vuorokaudessa), < Zocord >in vuorokausiannoksen ei tulisi olla yli 10 mg. Potilaille, jotka saavat amiodaronia tai verapamilia samanaikaisesti < Zocord >in kanssa, < Zocord >in vuorokausiannoksen ei tulisi olla yli 20 mg. (Ks. kohtia 4.4 ja 4.5.)

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Annostuksen muuttamisen ei tulisi olla tarpeen potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuminen < 30 ml/min), 10 mg:aa suurempia vuorokausiannoksia tulisi harkita huolellisesti ja ne tulisi ottaa käyttöön varovaisesti, jos niitä pidetään välttämättöminä.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Tehoa ja turvallisuutta lapsilla ei ole osoitettu. Tästä syystä < Zocord >ia ei suositella pediatriseen käyttöön.

- Turvallisuutta koskevat kysymykset

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään ja perustelemaan tieteellisesti yhteinen EU:n laajuinen kanta, koska vasta-aiheita koskevan tekstin katsottiin eroavan suuresti eri jäsenvaltioissa, erityisesti sen käytön suhteen potilailla, joilla on:

- porfyria,
- myopia,
- muiden sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joilla on yhteisvaikutuksia simvastatiinin kanssa,
- sappikirroosi,
- sekundaarinen hyperkolesterolemia (kilpirauhasen liikatoiminta, munuaisoireyhtymä).

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Zocordia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.3 Vasta-aiheet. Harmonisoidun valmisteyhteenvedon teksti ei eroa siinä määrin tämänhetkisestä hyväksytystä valmisteyhteenvedosta, että se muuttaisi merkitsevästi kliinistä käytäntöä:

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys simvastatiinille tai jollekin apuaineelle
- Aktiivinen maksasairaus tai selittämätön pitkäkestoinen seerumin transaminaasiarvojen nousu
- Raskaus ja imetys (ks. kohtaa 4.6)
- Mahdollisten CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. itrakonatsolin, ketokonatsolin, HIV-proteaasi-inhibiittoreiden, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin) samanaikainen käyttö (ks. kohtaa 4.5).

Kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Zocordia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. liite III). Harmonisoidun valmisteyhteenvedon tämä kohta ei eroa siinä määrin tämänhetkisestä hyväksytystä valmisteyhteenvedosta, että se muuttaisi merkitsevästi kliinistä käytäntöä.

Valmisteyhteenvedon kaikki muut kohdat harmonisoitiin lähetekäsittelyssä (paitsi Hallinnolliset kysymykset, ks. jäljempänä).

Lopuksi CPMP tuli siihen tulokseen, että kaikista pakkaustavoista voi olla hyötyä hoidettaessa potilaita hyväksytyissä käyttöaiheissa.

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedojen harmonisointia
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komitean tieteellisen keskustelun pohjalta,

CPMP suositteli niiden valmisteiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo on Zocordia ja rinnakkaisnimiä (ks. liitettä I) koskevan lausunnon liitteessä III. Käsittelyn alussa todetut mielipide-erot on ratkaistu.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA: OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEDELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zocord 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Zocord 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Zocord 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Zocord 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen.
Zocord 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

[Implementoidaan kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 10 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 20 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 40 mg simvastatiinia.
Yksi tabletti sisältää 80 mg simvastatiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

[Implementoidaan kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

”<Väri> -värinen, <muoto>-muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”<tabletin kuvaus kummallakin puolella>, sisältää <vahvuus> mg simvastatiinia.”]

[Implementoidaan kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esimerkiksi liikunta, laihdutus) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon ruokavalion ja muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL -afereesi) ohella tai jos tällaiset hoidot eivät sovi.

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastavuuden vähentämiseen yhdistettynä muiden vaaratekijöiden hoitoon ja muuhun sydäntä suojaavaan hoitoon (ks. kohta 5.1), kun potilaalla on oireinen ateroskleroottinen sepelvaltimotauti tai diabetes mellitus ja joko normaali tai suurentunut seerumin kolesterolipitoisuus).

4.2 Annostus ja antotapa

<Zocord>-annos on 5 - 80 mg vuorokaudessa suun kautta yhtenä annoksena iltaisin. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa, mutta ei useammin kuin neljän viikon välein. Maksimiannos on 80 mg/vrk yhtenä annoksena iltaisin. 80 mg:n annosta suositellaan vain potilaille, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden vaara.

Hyperkolesterolemia

Potilaan on aloitettava tavanomainen kolesterolia alentava ruokavalio, jota tulee jatkaa <Zocord>-hoidon ajan. Tavallinen aloitusannos on 10 - 20 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin. Jos potilaan LDL-kolesterolin tuntuva (yli 45 %) alentaminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa yhdellä 20 - 40 mg:n vuorokausiannoksella iltaisin. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella suositeltu <Zocord>-annos on 40 mg vuorokaudessa iltaisin tai 80 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen: 20 mg, 20 mg ja iltaisin 40 mg. <Zocord>ia tulee antaa näille potilaille muun lipidejä alentavan hoidon (esim. LDL - afereesi) ohella tai jos tällaisia hoitoja ei ole saatavilla.

Sepelvaltimotaudin ehkäisy

Tavallinen <Zocord>-annos on 20 - 40 mg/vrk kerta-annoksena iltaisin potilaille, joilla on suuri sepelvaltimotaudin vaara (hyperlipidemiaan liittyen tai ei). Lääkehoito voidaan aloittaa samaan aikaan ruokavaliohoidon ja liikunnan kanssa. Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, on noudatettava edellä olevia ohjeita.

Muu samanaikainen hoito

<Zocord> on tehokas sekä yksin että yhdessä sappihappoja sitovien aineiden kanssa käytettynä. <Zocord> pitäisi ottaa joko kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai neljä tuntia näiden jälkeen.

Siklosporiinia, gemfibrotsiilia tai muita fibraatteja (paitsi fenofibraattia) tai lipidejä alentavia niasiiniannoksia (vähintään 1 g/vrk) samanaikaisesti <Zocord>in kanssa saavien potilaiden <Zocord>-annos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Samanaikaisesti amiodaronia tai verapamiilia saavien potilaiden <Zocord>-annos ei saisi olla yli 20 mg/vrk. (Ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen hoidettaessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Yli 10 mg:n vuorokausiannosten antamiseen potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min), on suhtauduttava pidättyvästi. Jos yli 10 mg/vrk on tarpeen, hoito olisi aloitettava varovasti.

lääkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaille ei ole osoitettu. Siksi <Zocord>ia ei suositella lapsipotilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys simvastatiinille tai jollekin apuaineelle.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai pitkäaikainen seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu, jonka syytä ei tunneta.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Voimakkaiden sytokromin P450 3A4:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, HIV-proteasiinestäjät, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) samanaikainen antaminen), (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myopatia/rabdomyolyyysi

Simvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA –reduktaasin estäjät, aiheuttaa joskus myopatiaa, joka ilmenee lihaskipuna, -arkuutena tai –heikkoutena. Sen yhteydessä kreatiinikinaasin (CK) arvo voi kohota yli kymmenen kertaa viitearvojen ylärajan (ULN). Myopatia voi ilmetä rabdomyolyyysinä, johon voi liittyä myoglobiinurian seurauksena syntyvä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja joka voi johtaa kuolemaan, tosin hyvin harvoin. Myopatian vaara lisääntyy, kun HMG-CoA -reduktaasin estäjän aktiivisuus plasmassa on suuri.

Myopatian tai rabdomyolyyysin vaara on suhteessa annokseen. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaita seurattiin huolellisesti ja joissa jotkut yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet suljettiin pois, myopatian/rabdomyolyyysin ilmaantuvuus oli noin 0,03 %, kun annos oli 20 mg, 0,08 %, kun annos oli 40 mg ja 0,4 %, kun annos oli 80 mg.

Kreatiinikinaasin määrittäminen

Kreatiinikinaasia (CK) ei pidä määrittää rankan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos on tiedossa jokin syy, joka voi nostaa CK-arvoja, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämisen tulosta. Jos CK-arvot ovat ennen lääkityksen aloittamista selvästi kohonneet ($> 5 \times$ viitearvojen yläraja), on otettava uusi näyte viisi-seitsemän päivää myöhemmin tulosten varmistamiseksi.

Ennen lääkityksen aloittamista

Myopatian vaarasta on kerrottava kaikille potilaille, jotka aloittavat simvastatiinihoidon tai joiden simvastatiiniannosta nostetaan, ja heitä on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkäriilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta.

Lääkärin tulee määrätä statiineja varoen potilaille, joilla on rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä. Jotta saadaan viitearvo ennen lääkitystä, CK on määritettävä ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät potilaat (ikä yli 70 vuotta)
- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ei ole hoitotasapainossa
- omassa tai sukuanamneesissa perinnöllistä lihassairautta
- omassa anamneesissa statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- alkoholin väärinkäyttö

Edellämainituissa tapauksissa on harkittava, ovatko hoidon mahdolliset hyödyt suuremmat kuin haitat. Kliinistä seuranta suositellaan. Jos potilaalla on aikaisemmin ollut fibraatin tai statiinin käyttöön liittyneitä lihasoireita, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa hoito samaan lääkeaineryhmään kuuluvalla toisella valmisteella. Jos CK-arvot ovat selvästi kohonneet ennen lääkitystä ($> 5 \times$ viitearvojen yläraja), hoitoa ei pidä aloittaa.

Lääkityksen aikana

Jos statiinilääkityksen aikana ilmenee lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia (kramppeja), potilaan CK on määritettävä. Jos arvot ovat selvästi kohonneet ($> 5 \times$ viitearvojen yläraja) eikä mittausta ole edeltänyt rankka fyysinen rasitus, lääkitys on lopetettava. Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä hankaluutta, lääkityksen lopettamista on harkittava, vaikka CK-arvot olisivat $< 5 \times$ viitearvojen ylärajan. Hoito on lopetettava, jos muusta syystä epäillään myopatiaa.

Jos oireet häviävät ja CK-arvot palautuvat normaaliksi, statiinihoidon aloittamista uudelleen tai hoidon aloittamista toisen statiinin pienimmällä annoksella voidaan harkita. Tällöin potilasta on seurattava tarkasti.

Simvastatiinihoito tulee keskeyttää muutamaa päivää ennen suurta elektiivistä leikkausta ja aina vakavamman sairauden tai suuren kirurgisen toimenpiteen yhteydessä.

Toimenpiteet lääkeinteraktioiden aiheuttaman myopatiavaaran vähentämiseksi (ks. myös kohta 4.5)

Myopatian ja rhabdomyolyyysin vaara suurenee merkittävästi, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden sytokromia P450 3A4 estävien lääkkeiden (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteasainestäjät, nefatsodoni) sekä gemfibrotsiilin ja siklosporiinin kanssa (ks. kohta 4.2).

Myopatian ja rhabdomyolyyysin vaara suurenee myös, jos suurehkoja simvastatiiniannoksia käytetään samanaikaisesti muiden fibraattien, lipidejä vähentävien niasiiniannosten (vähintään 1 g/vrk) tai amiodaronin tai verapamiilin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Vaara suurenee hieman myös käytettäessä samanaikaisesti simvastatiinia annoksena 80 mg ja diltiatseemia.

Näin ollen, simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti sytokromin P450 3A4:nestäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, HIV-proteasainestäjien, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ellei vaihtoehtoa itrakonatsoli-, ketokonatsoli-, erytromysiini-, klaritromysiini- tai telitromysiinihoidolle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten siklosporiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Greippimehun ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä pitäisi välttää.

Jos potilas käyttää simvastatiinin kanssa samanaikaisesti siklosporiinia, gemfibrotsiilia, tai lipidejä vähentäviä niasiiniannoksia (vähintään 1 g/vrk), simvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk. Gemfibrotsiilin ja simvastatiinin yhteiskäyttöä pitäisi välttää, elleivät yhdistelmähoidosta saatavat hyödyt ole mahdollisia haittoja suurempia. 10 mg:n päivittäisten simvastatiiniannosten ja muiden fibraattien (paitsi fenofibraatin), niasiinin tai siklosporiinin yhteiskäytöstä saatavia hyötyjä on tarkoin verrattava yhdistelmähoidon mahdollisiin haittoihin. (Ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä fenofibraattia yhdessä simvastatiinin kanssa, sillä molemmat lääkkeet voivat yksinkin käytettynä aiheuttaa myopatiaa.

Simvastatiinin käyttöä amiodaronin tai verapamiilin kanssa yli 20 mg/vrk annoksina pitäisi välttää, ellei kliininen hyöty ole myopatiavaaran lisääntymistä suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Maksavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa joillekin simvastatiinihoitoa saaneille aikuispotilaille on tullut pitkäaikaista seerumin transaminaasitasojen nousua ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja). Kun hoito keskeytettiin tai lopetettiin, transaminaasiarvot palautuivat yleensä hitaasti hoitoa edeltäneelle tasolle.

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana aina, kun sitä pidetään kliinisesti aiheellisenä. Potilaille, joiden annos on nostettu 80 mg:an, on syytä tehdä ylimääräinen koe ennen annoksen muuttamista, kolmen kuukauden kuluttua siitä, kun annos on nostettu 80 mg:an sekä määräajoin (esim. puolivuositain) ensimmäisen hoitovuoden ajan. Erityistä huomiota pitäisi kiinnittää potilaisiin, joiden seerumin transaminaasitasot nousevat. Näille potilaille

pitäisi välittömästi tehdä uusintamittaukset sekä jatkossa kontrolloida arvoja tavallista useammin. Jos transaminaasiarvot jatkavat nousuaan, erityisesti, jos arvot nousevat korkeammiksi kuin kolme kertaa normaaliarvojen yläraja ja nousu on pysyvä, simvastatiinihoito pitäisi lopettaa.

<Zocord>ia pitäisi antaa varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Muiden seerumin rasva-arvoja pienentävien aineiden tavoin simvastatiini saattaa aiheuttaa kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen nousua ($< 3 \times$ viitearvojen yläraja), mikä ilmenee yleensä pian simvastatiinihoidon aloittamisen jälkeen. Transaminaasien nousu on yleensä ohimenevää, eikä siihen liity mitään oireita. Hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lipidipitoisuuksia alentavien lääkkeiden kanssa, jotka yksin käytettynä voivat aiheuttaa myopatiaa

Myopatian, myös rabdomyolyyisin, vaara suurenee, jos simvastatiinia käytetään samanaikaisesti fibraattien tai niasiinin (nikotiinihapon) (vähintään 1 g/vrk) kanssa. Tämän lisäksi simvastatiinilla on farmakokineettinen yhteisvaikutus gemfibrotsiilin kanssa, jonka seurauksena plasman simvastatiinipitoisuus nousee (ks. alla *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset* ja kohdat 4.2 ja 4.4). Käytettäessä simvastatiinia ja fenofibraattia samanaikaisesti ei ole todettu, että myopatiavaara olisi suurempi kuin kummankin lääkkeen aiheuttaman vaaran summa. Muista fibraateista ei ole riittävästi lääketurvallisuutta koskevia ja farmakokineettisiä tietoja.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus simvastatiiniin

Sytokromiin P450 3A4 liittyvät yhteisvaikutukset

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 substraatti. Voimakkaat sytokromin P450 3A4 inhibiittorit lisäävät myopatian ja rabdomyolyyisin vaaraa lisäämällä HMG-CoA -reduktaasin estäjän aktiivisuutta plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Tällaisia estäjiä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasinestäjät ja nefatsodoni. Itrakonatsolin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle (aktiivinen beetahydroksihappometaboliitti) yli kymmenkertaiseksi. Telitromysiini lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 11-kertaiseksi.

Siksi simvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti itrakonatsolin, ketokonatsolin, HIV-proteaasinestäjien, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin kanssa. Ellei vaihtoehtoa itrakonatsoli-, ketokonatsoli-, erytromysiini-, klaritromysiini- tai telitromysiinihoidolle ole, simvastatiinihoito on keskeytettävä tällaisen hoidon ajaksi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa simvastatiinia samanaikaisesti eräiden muiden heikompien sytokromin P450 3A4 inhibiittoreiden, kuten siklosporiinin, verapamiilin tai diltiatseemin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Siklosporiini

Myopatian/rabdomyolyyisin vaara lisääntyy, jos suurten simvastatiiniannosten kanssa annetaan samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Siksi siklosporiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 10 mg/vrk. Siklosporiini suurentaa simvastatiinihapon AUC-arvoa luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi, vaikka mekanismi ei olekaan täysin selvä.

Gemfibrotsiili

Gemfibrotsiili lisää simvastatiinihapon AUC-arvon 1,9-kertaiseksi mahdollisesti estämällä glukuronidaatioreittiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Amiodaroni ja verapamiili
CPMP/459/04

Myopatian ja rabdomyolyyysin vaara lisääntyy, jos samaan aikaan suurten simvastatiiniannosten kanssa annetaan amiodaronia tai verapamiilia (ks. kohta 4.4). Meneillään olevassa kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa on raportoitu esiintyneen kuudella prosentilla potilaista, jotka saivat simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia.

Saatavilla olevien kliinisten tutkimustulosten analyysin mukaan myopatian ilmaantuvuus oli noin 1 % simvastatiinia annoksena 40 mg tai 80 mg ja verapamiilia saavilla potilailla. Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen verapamiilin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,3-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi. Siksi amiodaronia tai verapamiilia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 20 mg/vrk, ellei kliininen hyöty ole myopatia- ja rabdomyolyyysivaaran lisääntymistä suurempi.

Diltiatseemi

Saatavilla olevien kliinisten tutkimustulosten analyysin mukaan myopatian ilmaantuvuus oli 1 % simvastatiinia annoksena 80 mg ja diltiatseemia saavilla potilailla. Myopatian vaara ei lisääntynyt simvastatiinia annoksena 40 mg saavilla potilailla, kun heille annettiin samanaikaisesti diltiatseemia (ks. kohta 4.4). Farmakokineettisessä tutkimuksessa samanaikainen diltiatseemin antaminen lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 2,7-kertaiseksi, luultavasti osittain sytokromin P450 3A4 estymisen vuoksi. Siksi diltiatseemia samanaikaisesti käyttävien potilaiden simvastatiiniannos ei saisi ylittää 40 mg/vrk, ellei kliininen hyöty ole myopatia- ja rabdomyolyyysivaaran lisääntymistä suurempi.

Greippimehu

Greippimehu estää sytokromia P450 3A4. Suurten greippimehumäärien (yli litra päivässä) ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisäsi altistumisen simvastatiinihapolle 7-kertaiseksi. 240 ml greippimehummäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla lisäsi altistumisen 1,9-kertaiseksi. Greippimehun nauttimista simvastatiinihoidon aikana pitäisi välttää.

Peroraaliset antikoagulantit

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui terveitä vapaaehtoisia, toiseen hyperkolesterolemiapotilaita, todettiin simvastatiinin annoksena 20 - 40 mg/vrk lisäävän jonkin verran kumariiniantikoagulanttien tehoa: protrombiiniaika raportoituna INR-arvona nousi ennen hoitoa mitatusta arvosta 1,7 arvoon 1,8 tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja arvosta 2,6 arvoon 3,4 tutkimuksessa, johon osallistui potilaita. INR-arvon nousua on raportoitu esiintyneen erittäin harvoin. Kumariinijohdoksilla hoidettavilta potilailta pitäisi määrittää protrombiiniaika ennen simvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistettaisiin, ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on todettu, se voidaan määrittää välein, joita suositellaan tavallisesti kumariinihoidossa oleville potilaille. Mikäli simvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet on toistettava. Simvastatiinihoidon yhteydessä ei ole todettu verenvuotoja tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, jotka eivät ole antikoagulanttihoidossa.

Simvastatiinin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Simvastatiinilla ei ole sytokromia P450 3A4 estävää vaikutusta. Tämän vuoksi simvastatiinin ei oleteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa, jotka metaboloituvat sytokromin P450 3A4 kautta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

<Zocord>in käyttö on kontraindikoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Simvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Noin 200 raskautta käsittäneessä prospektiivisessä analyysissä, jossa seurattiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana <Zocord>ille

tai sitä läheisesti muistuttavalle HMG-CoA-reduktaasin estäjälle altistuneita sikiöitä, synnyttäneiden epämuodostumien esiintyvyys ei kuitenkaan ollut merkitsevästi suurempi kuin väestössä yleensä. Tämä raskauksien määrä oli tilastollisesti riittävä sulkemaan pois synnyttäneiden epämuodostumien 2,5-kertaisen tai sitä suuremman lisääntymisen perustasosta.

Vaikka ei ole näyttöä siitä, että synnyttäneiden epämuodostumien esiintyvyys <Zocord>ia tai sitä läheisesti muistuttavaa HMG-CoA -reduktaasin estäjää saaneiden potilaiden lapsilla eroaisi muussa väestössä todettavasta esiintyvyydestä, äidin <Zocord>-hoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan. Näin ollen <Zocord>ia ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. <Zocord>-hoito tulee keskeyttää raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Simvastatiinin ja sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska <Zocord>illa saattaa olla vakavia haittavaikutuksia lapsiin, <Zocord>-hoitoa saavien naisten ei pitäisi imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<Zocord> vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä pitäisi kuitenkin ottaa huomioon, että valmisteen kliinisessä käytössä on todettu joskus huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön, on seuraavassa luokiteltu esiintymistiheyden mukaan perustuen arvioon ilmaantuvuudesta laajoissa, pitkäkestoisissa, plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaanlukien HPS- (20 536 potilasta) ja 4S- (4444 potilasta) tutkimukset (ks. kohta 5.1). HPS-tutkimuksessa rekisteröitiin ainoastaan vakavat haittavaikutukset sekä lihassärky ja seerumin transaminaasi- ja kreatiinikinaasitason nousu. 4S-tutkimuksessa rekisteröitiin kaikki alla mainitut haittavaikutukset. Jos näissä tutkimuksissa simvastatiinilla esiintyi haittavaikutuksia vähemmän tai yhtä paljon kuin plasebolla ja jos kliinisen käytön yhteydessä on raportoitu samoja haittavaikutuksia mahdollisesti simvastatiinihoitoon liittyvinä, nämä haittavaikutukset on luokiteltu ”harvinaisiksi”.

HPS-tutkimukseen (ks. kohta 5.1) osallistui 20 536 potilasta, jotka saivat <Zocord>ia 40 mg/vrk (n = 10 269) tai plaseboa (n = 10 267). Turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset <Zocord>ia annoksena 40 mg ja plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan saaneilla potilailla. Haittavaikutuksista johtuneita keskeytyksiä oli yhtä paljon (4,8 % <Zocord>ia annoksena 40 mg ja 5,1 % plaseboa saaneista potilaista). Myopatiaa esiintyi < 0,1 %:lla <Zocord>ia annoksena 40 mg saaneista potilaista. Transaminaasien nousua (> 3 x viitervojen ylärajan ja varmistettu uusintatestillä) esiintyi 0,21 %:lla (n = 21) <Zocord>ia annoksena 40 mg ja 0,09 %lla plaseboa saaneista potilaista.

Haittavaikutusten esiintyvyyksiheydet on luokiteltu seuraavasti: Erittäin yleinen (> 1/10), Yleinen ($\geq$ 1/100, < 1/10), Melko harvinainen ($\geq$ 1/1000, < 1/100), Harvinainen ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000), Erittäin harvinainen (< 1/10 000), mukana yksittäiset tapaukset.

Veren ja imunestjärjestelmän häiriöt

Harvinainen: anemia

Hermoston häiriöt

Harvinainen: päänsärky, parestesiat, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Harvinainen: ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, pankreatiitti

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinainen: maksatulehdus/keltaisuus

Ihon- ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Harvinainen: ihottuma, kutina, alopesia

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt

Harvinainen: myopatia, rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4), lihassärky, lihaskrampit

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Harvinainen: voimattomuus

Harvoin on raportoitu myös ilmeistä yliherkkysoireyhtymää, johon on liittynyt joitakin seuraavista oireista: angioedeema, lupusyyppinen oireyhtymä, polymyalgia rheumatica, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombositopenia, eosinofilia, laskon kohoaminen, niveltulehdus ja –särky, urtikaria, valoyliherkkyys, kuume, punoitus, hengenahdistus ja sairauden tunne.

Tutkimukset

Harvinainen: seerumin transaminaasitasojen nousu (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyli-transpeptidaasi) (ks. kohta 4.4 *Maksavaikutukset*), alkalisen fosfataasin ja seerumin kreatiinikinaasitason kohoaminen (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Muutamia yliannostustapauksia on toistaiseksi raportoitu; suurin käytetty annos oli 3,6 g. Kaikki potilaat selviytyivät ilmanseuraamuksia. Yliannostustapauksiin ei ole erityistä hoitoa. Tällöin on käytettävä oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA -reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A01

Suun kautta otettu inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihipoksi, joka on voimakas HMG-CoA -reduktaasin (3-hydroksi-3-metyylliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG -CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

<Zocord>in on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL -kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL -proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL -reseptoriin. <Zocord>in oletetaan alentavan LDL -kolesterolia vähentämällä VLDL -kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL -reseptoria, mikä johtaa LDL -kolesterolin tuotannon vähenemiseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus vähenee huomattavasti <Zocord>-hoidon aikana. Lisäksi <Zocord> nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena kokonaiskolesterolin suhde HDL -kolesteroliin ja LDL -kolesterolin suhde HDL -kolesteroliin pienenevät.

Sepelvaltimotaudin vaara on suurentunut tai sepelvaltimotauti on todettu

HPS-tutkimuksessa (Heart Protection Study) arvioitiin <Zocord>-hoidon vaikutuksia. Tutkimukseen osallistui 20 536 potilasta (ikä 40 - 80 vuotta), joista osalla oli hyperlipidemia ja joilla oli sepelvaltimotauti, muu okklusiivinen valtimosairaus tai diabetes. Tutkimuksessa 10 269 potilasta sai

<Zocord>-hoitoa 40 mg/vrk ja 10 267 potilasta plaseboa keskimäärin viiden vuoden ajan. Lähtötilanteessa 6793 potilaan (33 %) LDL -kolesterolitaso oli alle 116 mg/dl, 5063 potilaan (25 %) taso oli 116 - 135 mg/dl ja 8680 potilaan (42 %) taso oli yli 135 mg/dl.

<Zocord>-hoito annoksena 40 mg/vrk pienensi plaseboon verrattuna kokonaiskuolleisuuden vaaraa merkitsevästi [1328 (12,9 %) simvastatiinia saanutta potilasta vs. 1507 (14,7 %) plaseboa saanutta potilasta, $p = 0,0003$] vähentämällä sepelvaltimotautikuolemia [587 (5,7 %) vs. 707 (6,9 %), $p = 0,0005$; absoluuttinen vaaran vähenemä 1,2 %]. Muiden kuin verisuoniperäisten kuolemien väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevä. <Zocord> pienensi myös suurten sepelvaltimotautitapahtumien (yhdistetty päätetapahtuma, joka käsitti ei-fataalit sydäninfarktit ja sepelvaltimotautikuolemat) vaaraa 27 % ($p < 0,0001$). <Zocord> vähensi sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteiden (kuten sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen sepelvaltimon angioplastia) tarvetta 30 % ($p < 0,0001$) sekä perifeeristen ja muiden ei-koronaarisuonten revaskularisaation tarvetta 16 % ($p = 0,006$). <Zocord> vähensi aivohalvauksen vaaraa 25 % ($p < 0,0001$), mikä johtui iskeemisten aivohalvausten vähenemisestä 30 %:lla ($p < 0,0001$). Diabetespotilaiden alaryhmässä <Zocord> lisäksi pienensi makrovaskulaaristen komplikaatioiden kuten perifeeristen revaskularisaatiotoimenpiteiden (leikkaus tai angioplastia), alaraaja-amputaatioiden tai säärihaavojen vaaraa 21 % ($p = 0,0293$). Tapahtumien suhteellinen väheneminen oli samanlaista kaikissa tutkituissa potilaiden alaryhmissä, mukaan luettuina potilaat, joilla ei ollut koronaaritautia mutta joilla oli aivoverisuonisairaus tai perifeerinen valtimosairaus, miehet ja naiset, potilaat, jotka olivat alle tai yli 70-vuotiaita tutkimukseen tullessaan, potilaat, joilla oli tai ei ollut verenpainetauti, ja erityisesti potilaat, joiden lähtötilanteen LDL-kolesteroli oli alle 3,0 mmol/l.

Scandinavian Simvastatin Survival Studyssa (4S), jossa tutkittiin <Zocord>in vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen, annettiin <Zocord>ia 4444 sepelvaltimotautipotilaalle, joiden seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus tutkimuksen alussa oli 212 - 309 mg/dl (5,5 - 8,0 mmol/l). Tässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa angina pectoris -potilaiden tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden hoitona oli ruokavalio, vakiohoito ja joko <Zocord> annoksena 20 - 40 mg/vrk ($n = 2221$) tai plasebo ($n = 2223$). Keskimääräinen hoitoaika oli 5,4 vuotta. <Zocord> vähensi kokonaiskuolleisuuden vaaraa 30 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,3 %) ja sepelvaltimotautikuolleisuuden vaaraa 42 % (absoluuttinen vaaran vähenemä 3,5 %). <Zocord> vähensi myös keskeisten sydäntapahtumien (sepelvaltimotautikuolemat sekä sairaalahoitoa vaatineet sydäninfarktit ja oireettomat ei-fataalit infarktit) vaaraa 34 %. Lisäksi <Zocord> vähensi merkitsevästi, 28 %, fataaleja ja ei-fataaleja aivoverenkiertotapahtumia (aivohalvaus, TIA). Ei-kardiovaskulaarikuolleisuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitu hyperlipidemia

Tutkimuksissa, joihin osallistui hyperkolesterolemiapotilaita ja joissa verrattiin simvastatiiniannosten 10, 20, 40 ja 80 mg/vrk tehoa ja turvallisuutta, LDL -kolesteroli aleni keskimäärin 30 %, kun annos oli 10 mg/vrk, 38 %, kun annos oli 20 mg/vrk, 41 %, kun annos oli 40 mg/vrk ja 47 %, kun annos oli 80 mg/vrk. Tutkimuksissa, joihin osallistui kombinoitua (sekamuotoista) hyperlipidemiaa sairastavia potilaita, simvastatiini annoksena 40 mg alensi triglyseridipitoisuutta 28 % (mediaani) ja annoksena 80 mg 33 % (mediaani) (plasebo: 2 %) ja nosti HDL -kolesterolipitoisuutta vastaavasti keskimäärin 13 % ja 16 % (plasebo: 3 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Simvastatiini on inaktiivinen laktoni, joka elimistössä suurelta osin hydrolysoituu vastaavaksi beeta-hydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA -reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiallisesti maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Imeytyminen

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen

verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1 - 2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Yhden simvastatiiniannoksen tai toistuvaisannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti.

Jakaantuminen

Simvastatiini ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat proteiineihin yli 95 %:sti.

Eliminaatio

Simvastatiini on sytokromin P450 3A4 substraatti (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetaboliitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia. Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulostoiden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä sapon mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun vaaraan ihmisille kuin mitä voidaan olettaa farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella. Rotille ja kaniineille suurimmat siedetyt annokset simvastatiinia eivät aiheuttaneet sikiön epämuodostumia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen, lisääntymiseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Implementoidaan kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

[Implementoidaan kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Implementoidaan kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Implementoidaan kansallisesti]

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Implementoidaan kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Implementoidaan kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ