ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES MEDICAMENTS, VOIES D'ADMINISTRATION, TITULAIRES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET TAILLES D'EMBALLAGE DANS LES ETATS MEMBRES

 ©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Finlande	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Comprimés	Voie orale
France	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Comprimés	Voie orale
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Grèce	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Grèce	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Italie	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Comprimés	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Norvège	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale
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	Comprimés pelliculés	Voie orale
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	Comprimés pelliculés	Voie orale
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	Comprimés pelliculés	Voie orale
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	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
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	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solitá I Plegamans-Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Espagne	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solitá I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solitá I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Comprimés	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Comprimés	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Comprimés	Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Noms de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimés	Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimés	Voie orale

©EMEA 2004

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉ PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE ZOCOR ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

- Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité.

Les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient harmonisées, à l'exception des sections qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres pour mettre le RCP harmonisé en application (section 6).

- Questions relatives à l'efficacité

Les divergences qui existaient auparavant entre les RCP des États membres de l'UE incluaient :

Section 4.1 Indications thérapeutiques

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il existe des divergences entre les textes approuvés par les divers États membres concernant l'indication du Zocor concernant les points suivants:

Son indication dans la prévention secondaire d'évènements cardio-vasculaires a été approuvée par tous les États membres, l'Islande et la Norvège. Néanmoins, les termes de l'indication (et, par conséquent, leur sens précis) varient de façon considérable d'un pays à l'autre.

Son indication dans l'hypercholestérolémie pure (type IIa) ou mixte (type IIb) a été approuvée par tous les États membres, l'Islande et la Norvège. Cependant, les termes de l'indication (et, par conséquent, leur sens précis), approuvés par chaque RCP, varient de façon considérable d'un état à l'autre.

Son indication dans la dysbêtalipoprotéinémie (type III) a été approuvée dans quelques États membres, seulement.

Son indication dans l'hypertriglycéridémie (type IV) a été approuvée dans quelques États membres, seulement.

Son indication dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote a été approuvée, dans certains États membres, en "complément d'un régime alimentaire et de mesures autres qu'alimentaires lorsque ces mesures ne se sont pas révélées efficaces" et dans d'autres États membres en "complément d'un régime alimentaire et de mesures autres qu'alimentaires lorsque le régime alimentaire et les autres mesures non pharmacologiques ne se sont pas révélés efficaces".

- **Traitement de l'hypercholestérolémie pure ou dyslipidémie mixte, traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.**

La simvastatine a montré qu'elle abaisse la concentration plasmatique, normale et élevée, du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol). Le LDL-cholestérol est formé à partir de protéines de très faible densité (VLDL); il est catabolisé principalement par les récepteurs à haute affinité des lipoprotéines de faible densité (LDL). L'effet de la simvastatine sur la réduction du LDL-cholestérol peut induire une réduction de la concentration du VLDL-cholestérol et une induction des récepteurs des LDL, entraînant une diminution de la production et une augmentation du catabolisme du LDL-cholestérol. L'apolipoprotéine B est également diminuée de façon importante au cours du traitement par la simvastatine. De plus, la simvastatine augmente, de façon modérée, le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol) et réduit la concentration plasmatique des triglycérides. Il résulte de ces modifications une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol /HDL-cholestérol.

- **Dysbêtalipoprotéinémie**

Son indication dans la dysbêtalipoprotéinémie (hyperlipidémie de type III) a été approuvée par 6 États membres (Autriche, France, Islande, Irlande, Pays-Bas, Portugal). Cette indication est fondée principalement sur l'étude 133, étude randomisée, en double aveugle, contrôlée, avec placebo, destinée à évaluer l'efficacité de la simvastatine chez les patients présentant une hyperlipidémie mixte (cholestérol et triglycérides élevés). On retrouve ceci dans un certain nombre de pathologies telles que l'hyperlipidémie mixte de type familial, d'autres syndromes polygéniques peu connus et la dysbêtalipoprotéinémie.

Cette étude a porté sur des hommes et des femmes âgés de 21 à 70 ans présentant une hyperlipidémie mixte définie par un taux de LDL-cholestérol supérieur à 130 mg/dl, et un taux de triglycérides entre 300 et 700 mg/dl aux semaines -4 et -2. Les patients présentant un diabète sucré de type 2 ont été inclus dans l'étude à condition que leur taux d'hémoglobine A1c ne soit pas ≤10% à la semaine –4.

Cent trente patients ont été randomisés dans des groupes recevant 80 mg, 40 mg de simvastatine ou un placebo. Le premier objectif a consisté à évaluer l'effet de 80 mg/jour de simvastatine associé à un régime alimentaire, de 40 mg/jour de simvastatine associé à un régime alimentaire et d'un placebo associé à un régime alimentaire sur la réduction du taux de LDL-cholestérol chez des patients présentant une hyperlipidémie mixte après 6 semaines de traitement.

Les objectifs secondaires ont consisté à évaluer chez des patients présentant une hyperlipidémie mixte traitée pendant 6 semaines: (1) les effets de 80 mg/jour de simvastatine + régime alimentaire et de 40 mg/jour de simvastatine + régime alimentaire par rapport à un régime alimentaire + placebo sur les taux du VLDL-cholestérol, des triglycérides, du cholestérol non HDL et du HDL-cholestérol; (2) les effets de 80 mg/jour de simvastatine plus régime alimentaire et de 40 mg/jour de simvastatine plus régime alimentaire par rapport à un régime alimentaire plus placebo sur les taux du LDL-cholestérol, du VLDL-cholestérol, des triglycérides, et du cholestérol non HDL, dans un sous-groupe de patients présentant une hyperlipidémie mixte et un diabète sucré non insulino-dépendant (DNID; diabète sucré de type 2); et (3) la sécurité et la tolérance de 80 mg/jour de simvastatine chez des patients présentant une hyperlipidémie mixte.

Des modifications, dose-dépendantes, exprimées en pourcentage, ont été observées par rapport aux données de référence, entre les groupes traités par le placebo, 40 mg et 80 mg de simvastatine pour la première variable (LDL-cholestérol) et pour la seconde variable (VLDL-cholestérol, triglycérides, cholestérol non HDL, HDL-cholestérol, apolipoprotéine B, et apolipoprotéine A-I). Dans une étude randomisée, portant sur 24 patients présentant une hyperlipidémie mixte et un diabète sucré de type 2, les modifications, dose-dépendantes, exprimées en pourcentages, qui ont été observées par rapport aux données de référence n'ont pas été différentes de celles observées chez les patients non diabétiques.

Il a été observé, rétrospectivement, chez huit patients, une dysbêtalipoprotéinémie, fondée sur un taux de cholestérol et de triglycérides élevé, la présence de génotype apolipoprotéine E2/2, et un rapport VLDL/triglycérides ≥0,25. Le TAMM présente les données de 7 patients (randomisés en trois

groupes) et observe un effet significatif de la simvastatine pour toutes les variables considérées, à l'exception du HDL-cholestérol (voir tableau 1).

Tableau 1. Modification du pourcentage moyen (%) (IC 95%)

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

TG : triglycérides
LDL-c :LDL-cholestérol
HDL-c: HDL-cholestérol
VLDL-c:VLDL-cholestérol
Apo B: Apolipoprotéine B

Une étude ouverte a été conduite par Stuyt et coll. incluant 12 patients présentant une dysbêtalipoprotéinémie familiale. Après une période de trois semaines sous placebo, ils ont été traités par des doses croissantes (10 mg deux fois/jour, 20 mg deux fois/jour, et 40 mg deux fois/jour) de simvastatine pendant six semaines. À la dose de 80 mg, le taux de cholestérol sérique moyen a diminué de 12,30±4,96 à 5,29±1,24 mmol/l (réduction moyenne, 54%) et le taux de triglycérides sérique moyen a diminué de 8,77 ± 7,16 à 3, 61±1,33 mmol/l (-48%); cela a été dû à une diminution des lipoprotéines VLDL et LDL. On a observé une diminution du rapport VLDL-cholestérol /triglycérides sériques et de l'apolipoprotéine B et E, suggérant une réduction de la quantité de matériel athérogène circulant résiduel.

Une étude menée par Feussner et coll. a inclus 19 patients, ambulatoires, présentant une dysbêtalipoprotéinémie, traités par 20 ou 40 mg de simvastatine par jour, seule ou en association avec 450 mg de gemfibrozil par jour, pendant 30 semaines.

À la dose de 20 mg (n=19), le taux moyen de cholestérol plasmatique a diminué de 39,3% ($p<0,05$), et le taux moyen de triglycérides plasmatique a diminué de 41,8% (ns); il a été observé une diminution du VLDL-cholestérol de 44,8% (ns), une diminution du LDL-cholestérol de 36,5% ($p<0,01$), et une augmentation du HDL-cholestérol de 18,1% (ns).

Chez les treize patients qui ont reçu 40 mg de simvastatine par jour, il a été observé une diminution significative de 22,3% du LDL-cholestérol ($p<0,01$). Chez les six patients qui présentaient toujours une hyperlipidémie sous monothérapie, une association de 40 mg/jour de simvastatine et de 450 mg/jour de gemfibrozil a été administrée. En comparaison avec la simvastatine seule, l'association avec le gemfibrozil a encore abaissé les concentrations plasmatiques de cholestérol total de 14,9%, de VLDL-cholestérol de 23,5%, et de triglycérides de 17,1%, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif.

Dans l'étude, en double aveugle, randomisée, contrôlée avec placebo, menée par Civeira et coll. les effets de 1 200 mg/jour de gemfibrozil et de 20 mg/jour de simvastatine ont été comparés sur les taux de lipides, apolipoprotéine AI, apolipoprotéine B, et apolipoprotéine E et apolipoprotéine B pour le cholestérol VLDL, IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire), LDL et HDL chez 10 patients présentant une hyperlipoprotéinémie de type III.

Les taux de cholestérol total, VLDL-cholestérol, IDL-cholestérol et apolipoprotéine B ont diminué avec les deux médicaments. Des diminutions plus importantes des triglycérides (109±28,2 mg/dl, $p=0,005$), du VLDL-cholestérol (24,7±10,9 mg/dl, $p=0,05$), et des VLDL-triglycérides (86,3±20,2

mg/dl, p=0,003) ont été obtenues avec le gemfibrozil comparé à la simvastatine. La diminution du LDL-cholestérol a été plus efficace avec la simvastatine qu'avec le gemfibrozil (44,3±17,1 mg/dl, p=0,03). Le taux de HDL-cholestérol a été supérieur de 5,71±2,37 mg/dl après l'administration de gemfibrozil qu'après la simvastatine.

- **Hypertriglycéridémie**

L'indication de la simvastatine dans l'hypertriglycéridémie (hyperlipidémie de Type IV) a été accordée à 4 États membres (Autriche, Allemagne, Islande, et Portugal). Cette indication a été principalement fondée sur l'étude 145, multicentrique, randomisée, contrôlée avec placebo en double aveugle, à 4 bras, avec groupes parallèles. Avant la randomisation, il a été mis en place une période d'essai de 4 semaines avec un placebo associé à un régime alimentaire. Les patients retenus pour l'étude, ont été randomisés dans un des 4 groupes de traitement (rapport 1:1:1:1) : placebo, 20, 40, ou 80 mg de simvastatine.

L'étude a porté sur des hommes et des femmes, âgés 18 à 70 ans, présentant des taux de triglycérides moyens entre 300 et 900 mg/dl à la semaine -4 et –1, le taux de triglycérides le plus bas devant être ≥70% au taux le plus élevé, le taux le plus élevé devant être ≤900 mg/dl.

Un sous-groupe de 116 patients présentant une hypertriglycéridémie isolée (hyperlipidémie de Type IV) a été identifié selon les critères suivants: LDL-cholestérol de référence <130 mg/dl, tous les patients de cette étude présentant un taux de triglycérides de référence >200 mg/dl.

Le premier objectif a été d'évaluer la diminution des triglycérides dans les groupes traités par le placebo, 20, 40, et 80 mg de simvastatine après une période de 6 semaines de traitement chez des patients présentant une hypertriglycéridémie.

Le second objectif a été d'évaluer chez des patients présentant une hypertriglycéridémie et traités pendant 6 semaines par la simvastatine: (1) l'effet hypotriglycéridémiant de 20, 40, ou 80 mg/jour; (2) l'effet hypotriglycéridémiant en fonction des taux de triglycéride de référence (3) l'effet de 20, 40, ou 80 mg/jour de simvastatine sur le LDL-cholestérol, le VLDL-cholestérol , le cholestérol non-HDL, le HDL-cholestérol , les apolipoprotéines (apo) B, A-I, E, C-III, et le fibrinogène; (4) les effets de 20, 40, ou 80 mg/jour de simvastatine sur le métabolisme des lipoprotéines résiduelles; et (5) la tolérance de 20, 40, ou 80 mg/jour de simvastatine.

Résultats: Pour la première variable, les triglycérides, et pour la seconde variable, le LDL-cholestérol, l'apo B, le HDL-cholestérol, le cholestérol non-HDL, et le VLDL-cholestérol , les tests statistiques ont été significatifs, en termes de réponse, pour les groupes traités par le placebo, 20, 40, et 80 mg de simvastatine.

Dans le sous-groupe de patients présentant une hypertriglycéridémie isolée, des modifications moyennes des triglycérides de -13,3, -20,7, -20,6, et -33% ont été observées pour le groupe placebo, les groupes traités respectivement par 20, 40, et 80 mg de simvastatine, (voir Tableau 3). Le test statistique a été significatif, en termes de réponse des triglycérides, pour tous les groupes, du groupe placebo au groupe traité par 80 mg de simvastatine (p=0,001). L'effet du traitement sur la diminution du taux de triglycérides a été significatif du groupe placebo au groupe traité par 40 mg de simvastatine (p=0,041). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe traité par 20 mg de simvastatine (p>0,100). Le cholestérol total, le LDL-cholestérol et l'apolipoprotéine B ont été réduits de façon significative.

Tableau 2. Modification moyenne[1]/ médiane [2] par rapport aux références

	TG[2]	LDL-c[1]	Apo B[1]	HDL-c[1]	VLDL-c[2]
Placebo	-13,3(35,3)	3,4(16,1)	-1,6(8,7)	2,7(9,9)	-10,3(39)
S 20 mg	-20,7(38,6)	-22,6(15,5)	-22,2(15,8)	9(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(19,6)	-34,5(14,5)	-31,2(11,7)	10,8(9,5)	-43,8(22,1)

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'ALAT ni de l'ASAT >3 fois la valeur normale chez aucun des patients. Un patient du groupe traité par 40 mg de simvastatine a présenté une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) > 5 fois la valeur normale au cours de l'étude, mais cela n'a pas été retenu comme un effet indésirable par l'investigateur. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence du nombre de CPK > 5 fois la valeur normale qui soit liée à l'augmentation de la posologie, dans aucun des groupes, du groupe placebo au groupe traité par 80 mg de simvastatine. Aucun signe de myopathie ni d'élévation des CPK >10 fois la valeur normale n'a été observé au cours de l'étude.

Selon le panel expert III du NCEP (National Cholesterol Education Program), le taux de cholestérol non HDL à atteindre avec un hypotriglycéridémiant est tout à fait accessible si le taux de LDL-cholestérol n'est pas élevé de façon significative. Ainsi, l'acide nicotinique, est, généralement le plus efficace car il abaisse le taux des triglycérides de 30 à 50 pour cent, généralement sans entraîner, parallèlement, d'augmentation du LDL-cholestérol ; il augmente, en même temps, les concentrations de HDL-cholestérol de 20 à 30 pour cent. Dans les cas où l'acide nicotinique est contre-indiqué ou mal toléré, les dérivés de l'acide fibrique réduisent les triglycérides de 40 à 60%, et entraînent une augmentation de 15 à 25% des concentrations de HDL-cholestérol. Néanmoins, les fibrates augmentent souvent les taux de LDL-cholestérol de 5 à 30 pour cent. Cette augmentation parallèle du LDL-cholestérol signifie généralement que les fibrates, seuls, ne diminuent pas le taux de cholestérol non HDL.

L'étude 145 montre que la simvastatine permet une réduction des triglycérides (-20,6 et -33 respectivement pour les groupes traités par 40 mg et 80 mg de simvastatine) qui est inférieure à celle observée avec l'acide nicotinique ou les dérivés d'acide fibrique. Comme la simvastatine n'est pas un hypotriglycéridémiant puissant, elle doit être considérée comme un traitement de seconde ligne. De plus, l'étude 145 comporte certains biais méthodologiques comme l'absence de groupe témoin traité par l'acide nicotinique et un nombre réduit de patients inclus dans l'étude qui présente une hypercholestérolémie isolée.

- **hypercholestérolémie familiale homozygote**

L'indication du Zocor dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote a été approuvée par 11 États membres (Autriche, Belgique, Luxembourg, France, Grèce, Royaume-Uni, Irlande, Pays-Bas, Portugal, Espagne et Islande). Cette indication est fondée sur l'Étude 114, monocentrique, en double aveugle, avec groupes parallèles et posologie croissante, sur 2 périodes, visant à évaluer la tolérance de doses élevées de simvastatine (80 et 160 mg) chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Dans cette étude, 12 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été randomisés dans des groupes recevant 40 mg de simvastatine administrés en une seule prise ou 80 mg/jour (en trois prises), après une période d'essai de 4 semaines avec placebo accompagnée d'un régime alimentaire. Huit patients ont été randomisés dans un groupe recevant 80 mg/jour de simvastatine et quatre patients dans un groupe recevant 40 mg/jour. Au bout de 9 semaines de traitement, les patients recevant initialement 80 mg/jour de simvastatine ont vu leur posologie augmenter à 160 mg/jour (en trois prises) pendant 9 semaines supplémentaires alors que ceux qui recevaient 40 mg de simvastatine le soir ont reçu 40 mg en trois prises.

Le premier objectif a consisté à évaluer l'effet de 80 et 160 mg/jour de simvastatine sur le LDL-cholestérol chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote et le second objectif a consisté à déterminer le profil de tolérance à court terme de la simvastatine aux posologies de 80 et 160 mg/jour dans cette population de patients.

L'hypercholestérolémie familiale homozygote a été définie par un taux de LDL-cholestérol ≥500 mg/dl et la présence d'au minimum 2 des paramètres suivants: xanthome tendineux, deux parents présentant un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale ou un génotype des récepteurs LDL

indiquant la présence d'une mutation sur les deux gènes des récepteurs LDL. Douze patients âgés de 13 à 40 ans ont été recrutés.

Pour évaluer l'efficacité du traitement, le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, les triglycérides, les Lp(a), les apolipoprotéines B et E ont été dosés. Les effets indésirables (EI), cliniques et biologiques, les signes vitaux et les tests biologiques courants ont été évalués. Dans le cadre de l'analyse des modifications biologiques, des limites ont été prédéfinies pour les variables suivantes: phosphatases alcalines, bilirubine totale, hématocrite, hémoglobine, polynucléaires neutrophiles, numération des plaquettes, créatininémie, glycémie, uricémie et numération leucocytaire.

Il a été observé une modification moyenne respectivement de –24,6 et –30,6% par rapport aux données de référence aux posologies de 80 mg et 160 mg pour le LDL-cholestérol, une modification moyenne respectivement de –23% et –28,8% pour le cholestérol total, une modification moyenne respectivement de +7,4% et +4,7% pour le HDL-cholestérol à des doses respectives de 80 mg et 160 mg (voir tableau 3).

Tableau 3. Modification moyenne (%) par rapport aux données de référence (DS)

	LDL-c (mg/dl)	Total-c (mg/dl)	HDL-c(mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg/jour (1 prise)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg/jour (3 prises)	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)
80 mg/jour (3 prises)	-24,6 (18,9)	-23 (16,7)	7,4 (18,2)	- 18,5 (22,5)
160 mg/jour (3 prises)	- 30,6 (20)	-28,8 (17,7)	4,7 (16,3)	-24,5 (13,9)

Il n'a pas été observé de cas de myopathie ni d'effet significatif sur les taux moyens de CPK dans l'étude de cohorte. En ce qui concerne le foie, aucun patient n'a présenté d'augmentation de l' ALAT ni de l' ASAT supérieure à 3 fois la valeur normale.

En dépit du petit nombre de patients inclus dans l'étude, le rapporteur considère que cette indication est acceptable étant donné que l'hypercholestérolémie familiale homozygote est une pathologie très rare et très difficile à traiter car les patients présentant une activité des récepteurs LDL faible ou nulle sont donc résistants aux effets des régimes alimentaires et à la majorité des traitements hypocholestérolémiants. Le traitement courant consiste en des formes de plasmaphérèse modifiées qui extraient de façon sélective le VLDL et le LDL du plasma.

- **Prévention primaire et secondaire des évènements cardiovasculaires**

L'indication en prévention secondaire était fondée initialement sur l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) qui avait comme objectif d'évaluer l'effet hypocholestérolémiant de la simvastatine sur la mortalité et la morbidité chez des patients présentant une coronaropathie. 4 444 patients présentant un angor ou des antécédents d'infarctus du myocarde et une hypercholestérolémie et suivant un régime alimentaire hypolipidémiant ont été randomisés dans des groupes de traitement en double-aveugle recevant de la simvastatine ou un placebo et suivis pendant une période moyenne de 5,4 ans. L'étude a porté sur a) l'effet de la simvastatine sur la mortalité, b) l'effet de la simvastatine sur les pathologies coronaires majeures, et c) l'effet de la simvastatine sur tout évènement coronaire.

Il s'agit d'une étude importante, bien conduite, sur plusieurs années, qui apporte les données suffisantes pour confirmer l'effet bénéfique de la simvastatine sur la diminution des évènements cliniques dans la prévention secondaire de la population hypercholestérolémique.

Une autre étude, HPS (Heart Protection Study), plus récente, confirme son indication en prévention primaire. L'objectif de cette étude clinique, sur plus de 20 000 participants, âgés 40 à 80 ans, a été de déterminer si le traitement par les statines est bénéfique pour une population à haut risque de maladie cardio-vasculaire mais présentant des taux moyens à faibles de cholestérol total et de LDL-cholestérol .

Les patients à haut risque (définis comme des patients ayant des antécédents de coronaropathie, de diabète, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie vasculaire périphérique) ont été traités par la simvastatine (40 mg par jour), des vitamines anti-oxydantes (20 mg de bêta carotène, 250 mg de vitamine C et 600 mg de vitamine E par jour) ou un placebo selon un modèle croisé.

Les premiers critères de jugement ont été établis sur le nombre de décès de toutes causes confondues, de décès d'origine coronaire et de décès d'autres causes. Les critères de jugement secondaires ont été établis sur le nombre de décès de cause spécifiquement non coronaire, d'évènements coronaires majeurs, d'évènements vasculaires majeurs, d'accidents vasculaires cérébraux mortels et non mortels. D'autres critères secondaires ont été établis sur le nombre d'évènements coronaires et vasculaires majeurs dans diverses sous catégories d'antécédents de pathologies et d'autres sous catégories majeures déterminées à l'entrée de l'étude.
20 536 patients ont été randomisés dans cette étude. Environ deux tiers de la population des patients présente une coronaropathie avec ou sans pathologie vasculaire occlusive non coronaire, diabète, ou hypertension. Près de 4 000 patients présentent un diabète sans coronaropathie. Un quart des patients sont des femmes et l'âge moyen de l'ensemble de la population à l'étude était de 64 ans, au début de l'étude, avec 5 806 patients âgés de 70 ans ou plus.

Les vitamines n'ont pas d'effet significatif sur les résultats cliniques et ne jouent aucun rôle sur la réduction des risques, qui sont similaires en présence et en l'absence de vitamines. Par conséquent, les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population.

Premier critère de jugement: À 5 ans, 12,9% des patients du groupe traité par la simvastatine et 14,7% du groupe placebo sont décédés (p=0,0003). Ceci signifie une réduction du risque absolu de 1,8%. Cette réduction peut être attribuée principalement à une réduction du taux de mortalité d'origine coronaire (réduction du risque absolu = 1,2%) et à une mortalité due à d'autres causes vasculaires (réduction du risque absolu = 0,3%).

Second critère de jugement: L'analyse de ces critères de jugement indique que la simvastatine a été associée à une réduction de l'incidence de l'infarctus du myocarde non mortel (réduction du risque absolu = 2,1%), des accidents vasculaires cérébraux (réduction du risque absolu de 1,4%), et de revascularisation (réduction du risque absolu de 2,56%).

Les réductions de risque observées avec la simvastatine ont été significatives pour les seconds critères de jugement que sont les évènements vasculaires majeurs et les évènements coronaires majeurs dans l'ensemble des sous-groupes majeurs prédéfinis, notamment les patients présentant un diabète, une pathologie vasculaire périphérique ou une maladie vasculaire cérébrale. Dans ces trois principaux sous-groupes, l'effet de la simvastatine sur les évènements vasculaires majeurs et les évènements coronaires majeurs ont été significatifs avec ou sans l'inclusion de patients qui présentent également une coronaropathie.

Dans l'étude clinique HPS, les profils de tolérance de la simvastatine et du placebo ont été similaires. Il a été observé une faible incidence de myopathie (définie comme un taux sérique de créatine kinase supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale), chez seulement 11 patients traités par la simvastatine et chez six patients traités par le placebo. Il n'a pas été observé de problème de tolérance manifeste chez les patients présentant des faibles taux de LDL-cholestérol de référence (< 3 mmol/l), leur taux de LDL-cholestérol moyens étant 1,8 mmol/l dans le groupe traité par la simvastatine et 2,7 mmol/l dans le groupe traité par le placebo. L'association entre les taux faibles de cholestérol total et l'augmentation du nombre d'hémorragie cérébrale, dans l'étude, (Iso et coll. 1989) n'a pas été confirmée par l'étude HPS.

Toutes les indications abordées ci-dessus sont incluses dans la nouvelle indication harmonisée adoptée par le CPMP.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE concernant l'utilisation du Zocor, le texte des indications de la section 4.1 a été considéré comme le mieux harmonisé:

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement de l'hypercholestérolémie pure ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire, si la réponse au régime alimentaire et autres traitements non pharmacologiques (exercice physique, perte de poids) n'est pas satisfaisante.

Traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime alimentaire et d'autres traitements hypolipidémiants (aphérèse des LDL) ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez des patients présentant une athérosclérose cardiovasculaire avérée ou un diabète sucré, avec des taux de cholestérol, normaux ou élevés, associée à une correction des autres facteurs de risque et autre traitement cardio protecteur (voir paragraphe 5.1).

Section 4.2. Posologie et mode d'administration

Les États membres ont approuvé des posologies initiales et des doses quotidiennes différentes. La dose quotidienne maximum n'a pas été spécifiée dans certains des textes RCP approuvés.

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à proposer et justifier une formulation commune, en particulier à propos de la gamme des doses thérapeutiques quotidiennes.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Zocor, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la section 4. 2. Posologie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les posologies varient de 5 à 80 mg/jour par voie orale, en une seule prise, le soir. Les ajustements des posologies, doivent être réalisés, si nécessaire, à un intervalle d'au minimum 4 semaines et, à un maximum de 80 mg/jour, en une seule prise, le soir. La dose de 80 mg n'est recommandée que chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque de complications cardiovasculaires élevé.

Hypercholestérolémie

Le patient devra suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard qu'il devra continuer pendant la prise de Zocor. La posologie initiale est, habituellement, de 10-20 mg/jour en une seule prise, le soir. Les patients qui nécessitent une baisse importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %) peuvent débuter par 20-40 mg/jour en une prise unique, le soir. Les ajustements de posologies doivent être réalisés, si nécessaire, tel que cela a été spécifié ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats de l'étude clinique contrôlée, la posologie recommandée est 40 mg/jour de Zocor, le soir ou 80 mg/jour en trois prises de 20 mg, 20 mg, et une dose de 40 mg, le soir. Zocor doit être associé à d'autres traitements hypolipidémiants (aphérèse des LDL) chez ces patients ou si ces traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire

La posologie la plus courante du Zocor est 20 à 40 mg/jour administrée en une seule prise, le soir, chez les patients présentant un risque élevé de coronaropathie (avec ou sans hyperlipidémie). Le traitement peut être entrepris conjointement à un régime alimentaire et de l'exercice physique. Les ajustements de posologies, doivent être réalisés, si nécessaire, tel que cela a été spécifié ci-dessus.

Traitements associés

Le Zocor est efficace seul ou en association à des chélateurs d'acides biliaires. L'administration doit être effectuée plus de 2 heures avant ou plus de 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires.

Chez les patients sous cyclosporine, gemfibrozil ou autres fibrates (excepté le fénofibrate) ou des doses hypolipidémiantes de niacine (≥ 1 g/jour) en association avec Zocor, la posologie du Zocor ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients traités par l'amiodarone ou le vérapamil en association avec le Zocor, la dose de Zocor ne doit pas dépasser 20 mg/jour. (Voir sections 4.4 et 4.5.)

Posologie dans l'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est à prévoir chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et si cela s'avère nécessaire, initiées prudemment.

Utilisation chez le sujet âgé

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance du Zocor n'a pas été établie chez l'enfant. Son utilisation chez l'enfant n'est donc pas recommandée.

- Questions relatives à la sécurité

Section 4.3 Contre-indications

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il a été considéré que le texte concernant les contre-indications présente des différences considérables entre les États membres en particulier en ce qui concerne son utilisation chez des patients avec :

- porphyrie,
- myopathie,
- prise associée à d'autres médicaments pouvant interagir avec la simvastatine,
- cirrhose biliaire,
- hypercholestérolémie secondaire (hypothyroïdie, syndrome néphrotique).

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Zocor, le texte suivant a été considéré comme le mieux harmonisé pour la section 4.3, Contre-indications, le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques:

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un quelconque des excipients
- Pathologie hépatique active ou élévation persistante inexpliquée du taux de transaminases sériques
- Grossesse et allaitement (voir section 4.6)
- Administration associée de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, anti-protéases du VIH, érythromycine, clarithromycine, télithromycine et néfazodone) (voir section 4.5).

Section 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du Zocor, le texte le mieux harmonisé pour la section 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi, a été approuvé (Voir Annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

Toutes les autres sections du RCP ont été harmonisées à la suite de la procédure de saisine (voir les exceptions ci-dessous; aspects administratifs).

En final, le CPMP a estimé que toutes les présentations peuvent être utiles pour traiter les patients dans le cadre des indications approuvées.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit,
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis sur le Zocor et les dénominations associées (voir Annexe I). Les divergences identifiées au début de la saisine ont été résolues.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE : CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUVEE ET EN COURS DE VALIDITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zocord 5 mg, comprimés pelliculés.
Zocord 10 mg, comprimés pelliculés.
Zocord 20 mg, comprimés pelliculés.
Zocord 40 mg, comprimés pelliculés.
Zocord 80 mg, comprimés pelliculés.

[A mettre en place au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de simvastatine.
Chaque comprimé contient 10 mg de simvastatine.
Chaque comprimé contient 20 mg de simvastatine.
Chaque comprimé contient 40 mg de de simvastatine.
Chaque comprimé contient 80 mg de de simvastatine.

Pour les excipients, cf 6.1.

[A mettre en place au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
[»<*Couleur*> - de couleur, <*forme*>-forme du comprimé pelliculé gravé «<*description de l'image du comprimé sur les deux faces*> » contenant <*dosage*> mg de simvastatine »].

[A mettre en place au niveau national]

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémies

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

Prévention cardiovasculaire
Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est de 5 à 80 mg/jour administrés par voie orale en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à un maximum de 80 mg/jour administrés en une prise unique le soir. La dose de 80 mg/jour est seulement recommandée pour les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires.

Hypercholestérolémies

Le patient doit-être mis sous régime hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant le traitement par <Zocord>. La dose initiale usuelle est de 10 à 20 mg/jour administrée en une prise unique le soir. Pour les patients nécessitant une réduction importante du LDL-cholestérol (plus de 45 %), le traitement peut être initié à une posologie de 20-40 mg/jour administrés en une prise unique le soir. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué plus haut.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Sur la base des résultats d'une étude clinique contrôlée, la posologie recommandée de <Zocord> est de 40 mg/jour administré le soir ou de 80 mg/jour répartie en 3 prises : - 20 mg, -20 mg et – 40 mg le soir. <Zocord> doit être utilisé en complément d'autres traitements hypolipémiants par exemple aphérèse des LDL ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention cardiovasculaire
Chez les patients à risque élevé de maladie coronaire (avec ou sans hyperlipidémie), la posologie usuelle de <Zocord> est de 20 à 40 mg/jour, administrés en une prise unique le soir. Le traitement médicamenteux peut être initié en même temps que le régime et l'exercice. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués comme indiqué ci-dessus.

Traitements associés

<Zocord> est efficace seul ou en association avec les chélateurs des acides biliaires. La prise de <Zocord> doit avoir lieu soit 2 heures avant ou 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Chez les patients prenant, en association avec<Zocord>, de la ciclosporine, du gemfibrozil, d'autres fibrates (excepté le fénofibrate) ou de la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), la posologie de <Zocord> ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Chez les patients prenant, en association avec <Zocord>, de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de <Zocord> de ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune modification posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), des posologies supérieures à 10 mg/jour doivent être envisagées avec précaution et le traitement doit être initié prudemment, s'il s'avère nécessaire.

Utilisation chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, <Zocord> n'est pas recommandé pour une utilisation pédiatrique .

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Grossesse et allaitement (cf. 4.6).
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine, télithromycine et néfazodone) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse

La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie et de très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase.

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est lié à la dose. L'incidence dans les essais cliniques, dans lesquels les patients étaient soigneusement surveillés et où étaient exclus certains médicaments pouvant donner des interactions, a été d'environ 0,03 % avec 20 mg, de 0,08 % avec 40 mg et 0,4 % avec 80 mg.

Dosage de la créatine phosphokinase
La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de tout autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement
Tous les patients débutant un traitement par la simvastatine ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours, doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et qu'ils doivent signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (> 70 ans)
- insuffisance rénale
- hypothyroïdie non contrôlée
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament de la même classe ne

sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être initié.

Pendant le traitement
La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par une statine, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est < 5x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction de la même statine, ou d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Le traitement par simvastatine doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil et la ciclosporine (voir rubrique 4.2).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine.

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le gemfibrozil, ou la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la niacine ou la ciclosporine doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas de prescription de fénofibrate et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Effets hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues chez quelques patients adultes recevant de la simvastatine. Lorsque la simvastatine a été interrompue ou arrêtée chez ces patients, les valeurs des transaminases sont généralement revenues lentement aux valeurs avant traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, puis ensuite si indiqué cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 80 mg/jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 80 mg/jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, elle conduira à l'arrêt du traitement.

La simvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Comme pour d'autres médicaments hypolipémiants, des élévations modérées (< 3 x LSN) des transaminases sériques ont été signalées lors d'un traitement par la simvastatine. Ces élévations, survenues peu de temps après l'instauration du traitement, ont été souvent transitoires et n'ont pas été accompagnées de symptomatologie clinique. L'interruption du traitement n'a pas été nécessaire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des médicaments hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls
Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante avec des fibrates et la niacine (acide nicotinique) (≥ 1g/jour). De plus, il existe une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous *Interactions pharmacocinétiques* et rubriques 4.2 et 4.4). Lorsque la simvastatine et le fénofibrate sont administrés de façon concomitante, il n'y a aucune preuve que le risque d'atteinte musculaire excède la somme des risques propres à chaque médicament. Les données adéquates de pharmacovigilance et de pharmacocinétique ne sont pas disponibles pour les autres fibrates.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine

Interactions impliquant le CYP3A4
La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH , et la néfazodone . L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée . Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue

pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Ciclosporine
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine en particulier avec des doses élevées de simvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.4). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients dont le traitement comporte de la cicloporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la ciclosporine augmente les ASC de la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.

Gemfibrozil
Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Amiodarone et vérapamil
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir 4.4). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone.

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Diltiazem
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Jus de pamplemousse
Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'l litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Anticoagulants oraux
Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des antivitamines K (coumarines) : le temps de prothrombine, exprimé en INR, est passé d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des antivitamines K, le temps de prothrombine doit être déterminé avant l'introduction de la simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative. Une fois la stabilité du temps de prothrombine documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous antivitamines K. Si la posologie de simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la

simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments
La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

4.6 Grossesse et allaitement

<Zocord> est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à <Zocord> ou à un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation ≥ à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant <Zocord> ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par <Zocord> peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire. Pour ces raisons, <Zocord> ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui envisage de l'être ou qui pense l'être. Le traitement par <Zocord> doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée (voir rubrique 4.3.).

Allaitement
On ne sait pas si la simvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant <Zocord> ne doivent pas allaiter (voir 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

<Zocord> n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rarement rapportés depuis la mise sur le marché.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables suivants, rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la mise sur le marché, a été classée sur la base d'une évaluation des incidences observées dans les essais cliniques portant sur de grands effectifs, menés à long terme et contrôlés versus placebo, y compris les études HPS (20.536 patients) et 4S (4.444 patients) (voir rubrique 5.1). Dans l'étude HPS, n'ont été enregistrés que les événements indésirables graves, tels que les myalgies, les élévations des transaminases sériques et la CPK. Pour l'étude 4S, l'ensemble des événements indésirables énumérés ci-dessous ont été enregistrés. Dans ces études, si l'incidence sous simvastatine était inférieure ou égale à celle du placebo, et s'il existait des événements similaires spontanément rapportés ayant une relation de cause à effet, ces effets indésirables étaient classés comme « rares ».

Dans l'étude HPS (voir rubrique 5.1) incluant 20.536 patients traités par <Zocord> 40 mg/jour (n = 10.269) ou recevant un placebo (n = 10.267), les profils de sécurité ont été comparables entre les

deux groupes de patients sur la durée moyenne de 5 ans de l'étude. Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets secondaires ont été comparables (4,8% chez les patients sous <Zocord> 40 mg/jour versus 5,1 % des patients recevant un placebo). L'incidence des atteintes musculaires a été < 0,1% chez les patients traités par <Zocord> 40 mg/jour. Une élévation des transaminases (> 3 x LSN confirmée par une seconde analyse) est survenue chez 0,21 % (n = 21) des patients traités par <Zocord> 40 mg/jour comparé à 0,09 % (n = 9) des patients recevant un placebo.

La fréquence des effets indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent (> 1/10), fréquent (≥ 1/100 < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 < 1/100), rare (≥ 1/10.000 < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) y compris les cas isolés.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :
Rare : anémie

Troubles du système nerveux :
Rare : céphalées, paresthésies, vertiges, neuropathie périphérique

Troubles gastrointestinaux :
Rare : constipation, douleurs abdominales, flatulence, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite

Troubles hépato-biliaires :
Rare : hépatite/ictère

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :
Rare : rash, prurit, alopécie

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :
Rare : myopathie, rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4), myalgies, crampes musculaires

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :
Rare : asthénie

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Investigations
Rare : élévations des transaminases sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ-glutamyl transpeptidase) (voir rubrique 4.4 *Effets hépatiques*), élévation des phosphatases alcalines, élévation de la CPK (voir rubrique 4.4*)*.

4.9 Surdosage

A ce jour, quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; des mesures thérapeutiques générales (symptomatiques et de soutien) doivent être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
Code ATC : C10A A01

Après administration orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme béta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy – 3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

<Zocord> abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel <Zocord> fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par <Zocord>. En outre, <Zocord> augmente modérement le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Risque élevé de maladie coronaire ou maladie coronaire existante
Dans HPS (Heart Protection Study), les effets du traitement par <Zocord> ont été évalués chez 20.536 patients (âgés de 40 à 80 ans), avec ou sans hyperlipidémie, ayant une maladie coronaire, une autre pathologie artérielle occlusive ou un diabète. Dans cette étude, 10.269 patients ont été traités par <Zocord> 40 mg/jour et 10.267 ont reçu un placebo, sur une durée moyenne de 5 ans. A l'inclusion, 6.793 patients (33 %) avaient une valeur de cholestérol LDL inférieure à 1,16 g/l , 5.063 patients (25 %) avaient une valeur comprise entre 1,16 g/l et 1,35 g/l, et 8.680 patients (42 %) avaient une valeur supérieure à 1,35 g/l.

Le traitement par <Zocord> 40 mg/jour comparé au placebo a significativement réduit le risque de mortalité totale (1.328 [12,9 %] chez les patients traités par simvastatine versus 1.507 [14,7 %] chez les patients sous placebo ; $p = 0,0003$), en relation avec une réduction de 18 % des décès coronariens (de 587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %] ; $p = 0,0005$; réduction du risque absolu de 1,2 %). La réduction des décès d'origine non vasculaire n'a pas été statistiquement significative. <Zocord> a également réduit de 27 % ($p < 0,0001$) le risque d'événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant infarctus du myocarde non fatals ou décès coronariens). <Zocord> a réduit de 30 % ($p < 0,0001$) la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne (y compris pontages aorto-coronaires et angioplasties coronaires transluminales percutanées) et de 16 % ($p = 0,006$) les interventions de revascularisation périphériques et autres non coronariennes. <Zocord> a réduit de 25 % ($p < 0,0001$) le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en relation avec la réduction de 30 % du risque d'AVC ischémiques ($p < 0,0001$). De plus, dans le sous-groupe de patients diabétiques, <Zocord> a réduit de 21 % ($p = 0,0293$) le risque de développer des complications macrovasculaires, incluant les interventions de revascularisation périphérique (chirurgie ou angioplastie), les amputations des membres inférieurs, ou les ulcères de jambe. La réduction proportionnelle du taux d'événements a été cohérente dans chacun des sous-groupes de patients étudiés y compris notamment les patients non coronariens mais ayant une pathologie artérielle cérébrovasculaire ou périphérique, les hommes et les femmes, les patients âgés à l'inclusion dans l'étude de moins de 70 ans ou ceux de plus de 70 ans, les patients ayant une hypertension artérielle ou ceux n'en ayant pas, et en particulier les patients ayant un taux de cholestérol-LDL inférieur à 1,16 g/l (3,0 mmol/l) à l'inclusion.

Dans l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'effet du traitement par <Zocord> sur la mortalité totale a été évalué chez 4.444 patients coronariens et ayant un cholestérol total basal de 2,12 à 3,09 g/l (5,5 à 8,0 mmol/l). Dans cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, les patients ayant une angine de poitrine ou un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ont été traités par un régime, les thérapeutiques usuelles et soit par <Zocord> 20-40 mg/jour ($n = 2.221$) soit par un placebo ($n = 2.223$) sur une durée médiane de suivi de 5,4 ans. <Zocord> a réduit le risque de mortalité de 30 % (réduction du risque absolu de 3,3 %). Le risque des décès coronariens a été réduit de 42 % (réduction du risque absolu de 3,5 %). De plus, <Zocord> a diminué de 34 % le risque d'événements coronariens majeurs (décès coronariens plus infarctus du myocarde non fatals validés lors de l'hospitalisation et les IDM silencieux). De plus, <Zocord> a significativement réduit de 28 % le risque d'événements vasculaires cérébraux fatals et non fatals

(AVC et accidents ischémiques transitoires). Pour la mortalité non cardiovasculaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée
Dans les études comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi de la simvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg/jour chez les patients hypercholestérolémiques, les réductions moyennes du LDL-cholestérol ont été de 30, 38, 41 et 47 %, respectivement. Les réductions moyennes des triglycérides, chez les patients ayant une hyperlipidémie combinée (mixte) traités par 40 ou 80 mg de simvastatine, ont été respectivement de 28 et 33 % (placebo : 2 %), et les réductions moyennes du HDL-cholestérol ont été respectivement de 13 et de 16 % (placebo : 3 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée *in vivo* en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

Absorption
Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Arès une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Elimination
La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heures. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogénèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A mettre en place au niveau national]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

[A mettre en place au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A mettre en place au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A mettre en place au niveau national]

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A mettre en place au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A mettre en place au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE