

## **ALLEGATO I**

**LISTA DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DELLE  
SPECIALITA' MEDICINALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE, TITOLARI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, CONTENITORI E  
CONTENUTO DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Austria</b>	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Austria</b>	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Austria</b>	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Austria</b>	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Austria</b>	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Belgio</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale
<b>Belgio</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Belgio</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprime	Uso orale
<b>Belgio</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprime	Uso orale
<b>Belgio</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprime	Uso orale
<b>Danimarca</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprime rivestita con film	Uso orale
<b>Danimarca</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprime rivestita con film	Uso orale
<b>Danimarca</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprime rivestita con film	Uso orale
<b>Danimarca</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprime rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Danimarca</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Finlandia</b>	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Francia</b>	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Comprese	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Comprese	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Francia</b>	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Francia</b>	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Germania</b>	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germania</b>	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germania</b>	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germania</b>	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germania</b>	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Germany</b>	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Germany</b>	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Grecia</b>	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale
<b>Grecia</b>	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Grecia</b>	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale



<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Grecia</b>	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Grecia</b>	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Islanda</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Islanda</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Islanda</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Islanda</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Irlanda</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale
<b>Irlanda</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Irlanda</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Irlanda</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Irlanda</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Italia</b>	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Italia</b>	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Italia</b>	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Italia</b>	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Lussemburgo</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale
<b>Lussemburgo</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Lussemburgo</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Lussemburgo</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Lussemburgo</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Paesi Bassi</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Norvegia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Compresse	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Norvegia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Norvegia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Norvegia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Compresse	Uso orale
<b>Portogallo</b>	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	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Portogallo</b>	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	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Portogallo</b>	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	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Portogallo</b>	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	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Portogallo</b>	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	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale

<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Spagna</b>	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Spagna</b>	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Compresse rivestita con film	Uso orale
<b>Svezia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Compresse	Uso orale
<b>Svezia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Compresse	Uso orale
<b>Svezia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Compresse	Uso orale
<b>Svezia</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Compresse	Uso orale



<b><u>Member State</u></b>	<b><u>Marketing Authorisation Holder</u></b>	<b><u>Invented name</u></b>	<b><u>Strength</u></b>	<b><u>Pharmaceutical Form</u></b>	<b><u>Route of administration</u></b>
<b>Regno Unito</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprime	Uso orale
<b>Regno Unito</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprime	Uso orale
<b>Regno Unito</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprime	Uso orale
<b>Regno Unito</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprime	Uso orale
<b>Regno Unito</b>	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprime	Uso orale

## **ALLEGATO II**

### **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ZOCORD E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

#### - Aspetti relativi alla qualità

Non sono stati rilevati problemi significativi in relazione alla qualità.

Le informazioni farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state uniformate, fatta eccezione per le sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'applicazione del riassunto armonizzato (sezione 6).

#### - Aspetti relativi all'efficacia

Le discrepanze riscontrate in passato nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli Stati membri europei riguardavano le seguenti sezioni:

#### Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di giustificare scientificamente un ampio approccio comune sul piano europeo alla luce delle discrepanze esistenti tra le approvazioni a livello nazionale in merito all'uso di Zocord.

La prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari è stata approvata in tutti gli Stati membri nonché in Islanda e Norvegia. Tuttavia, la formulazione (e perciò l'esatto significato) dell'indicazione differisce molto da paese a paese.

L'ipercolesterolemia primaria (tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) è stata approvata in tutti gli Stati membri nonché in Islanda e Norvegia. Tuttavia la formulazione (e perciò l'esatto significato) dell'indicazione differisce molto nei riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale.

La disbetalipoproteinemia (tipo III della classificazione di Fredrickson) è stata approvata soltanto in taluni Stati membri.

L'ipertrigliceridemia (tipo IV della classificazione di Fredrickson) è stata approvata soltanto in taluni Stati membri.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è stata approvata in taluni Stati membri "in aggiunta alla dieta e ad altre misure non dietetiche quando tali misure siano risultate inadeguate" e, in altri, "in aggiunta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche quando tali misure siano risultate inadeguate".

- **Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.**

È stato dimostrato che la simvastatina riduce sia le concentrazioni normali che quelle elevate di colesterolo LDL (ossia veicolato da lipoproteine a bassa densità). Le LDL si formano dalle proteine a bassissima densità (VLDL) e vengono catabolizzate prevalentemente dal recettore ad alta affinità per le LDL. Il meccanismo responsabile della riduzione delle LDL correlato alla simvastatina può determinare tanto una riduzione delle concentrazioni di colesterolo VLDL quanto l'induzione del recettore LDL, con un conseguente calo della produzione e un aumento del catabolismo del colesterolo LDL. Nel corso del trattamento con simvastatina anche l'apolipoproteina B subisce una drastica riduzione. Inoltre, la simvastatina è responsabile di un modesto incremento del colesterolo HDL (veicolato dalle lipoproteine ad alta densità) nonché di un calo dei trigliceridi plasmatici. In conseguenza di questi cambiamenti si riduce anche il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, da un lato, e colesterolo LDL/colesterolo HDL, dall'altro lato.

- **disbetalipoproteinemia**

L'indicazione per disbetalipoproteinemia (iperlipidemia di tipo III della classificazione di Fredrickson) è stata approvata in 6 Stati membri (Austria, Francia, Islanda, Irlanda, Paesi Bassi e Portogallo). Questa indicazione si fonda principalmente sullo studio 133, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, concepito per valutare l'efficacia della simvastatina nei pazienti con iperlipidemia combinata (livelli elevati di colesterolo e trigliceridi). Questa condizione comprende una serie di patologie quali l'iperlipidemia familiare combinata, altre sindromi poligeniche scarsamente caratterizzate e la disbetalipoproteinemia.

Allo studio hanno partecipato uomini e donne di età compresa tra i 21 e i 70 anni, con iperlipidemia combinata, definita come colesterolemia LDL superiore a 130 mg/dl e trigliceridemia compresa tra 300 e 700 mg/dl alle settimane -4 e -2. I pazienti con diabete mellito di tipo 2 potevano essere ammessi allo studio, purché alla settimana -4 l'emoglobina A<sub>1C</sub> non fosse ≤10%.

Centotrenta pazienti sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina 80 mg o 40 mg o al placebo. L'obiettivo primario era determinare la capacità di ridurre il colesterolo LDL della simvastatina 80 mg/die associata alla dieta e della simvastatina 40 mg/die associata alla dieta rispetto al placebo associato alla dieta nei pazienti con iperlipidemia combinata al termine di un periodo di trattamento di 6 settimane.

Obiettivo secondario dello studio era valutare, nei pazienti con iperlipidemia combinata trattati per 6 settimane: (1) gli effetti della simvastatina a 80 mg/die + dieta e della simvastatina a 40 mg/die + dieta rispetto a dieta + placebo su colesterolo VLDL, trigliceridi, colesterolo non-HDL e colesterolo HDL; (2) gli effetti della simvastatina a 80 mg/die associata a dieta e della simvastatina a 40 mg/die associata a dieta rispetto al placebo associato a dieta su colesterolo LDL, colesterolo VLDL, trigliceridi e colesterolo non-HDL in un sottogruppo di pazienti con iperlipidemia combinata e diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM o diabete mellito di tipo 2); (3) la sicurezza e la tollerabilità della simvastatina a 80 mg/die in pazienti con iperlipidemia combinata.

Nei trattamenti con placebo, simvastatina a 40 mg e simvastatina a 80 mg sono state osservate variazioni in percentuale dose-dipendenti rispetto al basale per l'endpoint primario (colesterolo LDL) e per gli endpoint secondari (colesterolo VLDL, trigliceridi, colesterolo non-HDL, colesterolo HDL, apolipoproteina B e apolipoproteina A-I). Nei pazienti con iperlipidemia combinata e diabete mellito di tipo 2 (n=24 randomizzati) le variazioni in percentuale dose-dipendenti rispetto al basale non differivano da quelle osservate nei pazienti non diabetici.

In otto pazienti si è riscontrata a posteriori disbetalipoproteinemia, dovuta a elevati valori di colesterolo e trigliceridi, alla presenza del genotipo dell'apolipoproteina E2/2 e a un rapporto VLDL/trigliceridi ≥0,25. Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che presenta i dati relativi a 7 pazienti (randomizzati a tre gruppi di trattamento), si è osservato un ampio e significativo effetto della simvastatina per tutte le variabili considerate, a eccezione del colesterolo HDL (cfr. tabella 1).

*Tabella 1. Variazione (IC 95%) mediana percentuale (%)*

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

Stuyt et al. hanno condotto uno studio in aperto su 12 soggetti affetti da disbetalipoproteinemia familiare. Dopo un periodo di trattamento con placebo di 3 settimane i pazienti sono stati trattati con dosi crescenti di simvastatina (10 mg due volte al dì, 20 mg due volte al dì e 40 mg due volte al dì) per 6 settimane. Con il dosaggio di 80 mg il livello medio di colesterolo sierico è sceso da  $12,30 \pm 4,96$  a  $5,29 \pm 1,24$  mmol/l (riduzione media: 54%), mentre il livello medio di trigliceridi sierici è sceso da  $8,77 \pm 7,16$  a  $3,61 \pm 1,33$  mmol/l (-48%), in seguito a una riduzione dei lipidi VLDL e LDL. Si è osservato inoltre un calo del rapporto colesterolo VLDL/trigliceridi sierici nonché del valore delle apolipoproteine B ed E, a suggerire una riduzione della quantità di particelle lipoproteiche aterogeniche circolanti residue.

Uno studio realizzato da Feussner et al. comprendeva 19 pazienti con disbetalipoproteinemia, trattati con simvastatina (20 o 40 mg al giorno), da sola o in associazione a gemfibrozil (450 mg al giorno), nell'arco di un periodo di 30 settimane su pazienti ambulatoriali.

Con la dose di 20 mg (n=19) la colesterolemia media è scesa del 39,3% ( $p < 0,05$ ), mentre la trigliceridemia media è scesa del 41,8% (ns); si è registrato inoltre un calo del colesterolo VLDL del 44,8% (ns), una diminuzione del colesterolo LDL del 36,5% ( $p < 0,01$ ) e un aumento del colesterolo HDL del 18,1% (ns).

Tredici (30) pazienti sono stati trattati con simvastatina a 40 mg/die. Con questo schema posologico si è osservato un significativo calo del colesterolo LDL del 22,3% ( $p < 0,01$ ). Nei sei pazienti senza segni di miglioramento dell'iperlipidemia al termine della monoterapia è stata adottata una terapia farmacologica in associazione con simvastatina (40 mg/die) e gemfibrozil (450 mg/die). Rispetto al trattamento con sola simvastatina, la terapia in associazione con gemfibrozil ha indotto un ulteriore calo, statisticamente non significativo, delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale del 14,9%, di colesterolo VLDL del 23,5% e di trigliceridi del 17,1%.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, condotto da Civeira et al., si proponeva di paragonare gli effetti di gemfibrozil (1200 mg/die) e simvastatina (20 mg/die) su lipidi, apolipoproteina AI, apolipoproteina B e apolipoproteina E nonché sul contenuto di lipidi e apolipoproteina B nelle VLDL, nelle lipoproteine a densità intermedia (IDL), nelle LDL e nelle HDL in 10 pazienti con iperlipoproteinemia di tipo III.

I valori di colesterolo totale, colesterolo VLDL, colesterolo IDL e apolipoproteina B sono diminuiti con entrambi i farmaci. Rispetto a quello con simvastatina il trattamento con gemfibrozil ha consentito di ottenere riduzioni più marcate del tasso di trigliceridi ( $109 \pm 28,2$  mg/dl,  $p = 0,005$ ), colesterolo VLDL ( $24,7 \pm 10,9$  mg/dl,  $p = 0,05$ ) e trigliceridi VLDL ( $86,3 \pm 20,2$  mg/dl,  $p = 0,003$ ). La diminuzione del colesterolo LDL era più netta con simvastatina rispetto a gemfibrozil ( $44,3 \pm 17,1$  mg/dl,  $p = 0,03$ ). Dopo il trattamento con gemfibrozil il colesterolo HDL misurava  $5,71 \pm 2,37$  mg/dl, un valore superiore rispetto al trattamento con simvastatina.

- **ipertrigliceridemia**

L'indicazione per ipertrigliceridemia (iperlipidemia di tipo IV della classificazione di Fredrickson) è stata autorizzata da 4 Stati membri (Austria, Germania, Islanda e Portogallo). L'indicazione si basava essenzialmente sullo studio 145, uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, con gruppo di controllo in parallelo, a 4 bracci, controllato con placebo. Alla randomizzazione è stato fatto precedere un periodo di run-in di 4 settimane con dieta/placebo. I pazienti ammessi allo studio sono stati randomizzati a 1 dei 4 trattamenti (proporzione 1:1:1:1): placebo, simvastatina 20, 40, o 80 mg.

Lo studio comprendeva uomini e donne di età tra i 18 e i 70 anni con valori medi di trigliceridi tra i 300 e i 900 mg/dl alle settimane -4 e -1; il più basso valore individuale dei trigliceridi doveva essere  $\geq 70\%$  del valore più alto; il valore più alto doveva essere  $\leq 900$  mg/dl.

Un sottogruppo di 116 pazienti con ipertrigliceridemia isolata (iperlipidemia di tipo IV della classificazione di Fredrickson) è stato individuato sulla base dei seguenti criteri: colesterolo LDL basale  $< 130$  mg/dL, poiché tutti i pazienti ammessi allo studio avevano un livello di trigliceridi basale  $> 200$  mg/dL.

L'obiettivo primario era valutare l'effetto sui trigliceridi dopo un periodo di trattamento di 6 settimane con placebo o con simvastatina 20, 40 e 80 mg nei pazienti con ipertrigliceridemia.

L'obiettivo secondario era valutare nei pazienti con ipertrigliceridemia trattati con simvastatina per 6 settimane: (1) l'efficacia in termini di riduzione dei trigliceridi dell'assunzione di dosi giornaliere di 20, 40 o 80 mg/die; (2) l'effetto dei livelli di trigliceridi basali sull'efficacia in termini di riduzione della trigliceridemia; (3) gli effetti della simvastatina a 20, 40 o 80 mg/die su colesterolo LDL, colesterolo VLDL, colesterolo non-HDL, colesterolo HDL, apolipoproteine B, A-I, E, C-III e fibrinogeno; (4) gli effetti della simvastatina a 20, 40 o 80 mg/die sul metabolismo lipoproteico residuo; (5) la tollerabilità della simvastatina a dosaggi di 20, 40 o 80 mg/die.

Risultati in termini di efficacia: relativamente all'endpoint primario, trigliceridi, e agli endpoint secondari, colesterolo LDL, apo B, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL e colesterolo VLDL, le analisi di tendenza hanno dato risultati significativi di risposta dei pazienti trattati con placebo, simvastatina 20, 40 e 80 mg.

Nel sottogruppo di pazienti con ipertrigliceridemia isolata sono state osservate variazioni percentuali mediane dei trigliceridi ematici di -13,3, -20,7, -20,6 e -33,0% nei gruppi trattati, rispettivamente, con placebo, simvastatina 20, 40 e 80 mg (cfr. la tabella 3). L'analisi di tendenza ha mostrato un effetto significativo sui trigliceridi del trattamento con placebo e con tutte le dosi della simvastatina fino a 80 mg ( $p=0,001$ ). L'effetto dei vari trattamenti sulla riduzione dei trigliceridi è risultato significativo nei gruppi trattati con placebo e con simvastatina fino a 40 mg ( $p=0,041$ ). Non si è riscontrata alcuna differenza significativa tra placebo e simvastatina 20 mg ( $p>0,100$ ). Significativa è stata invece la riduzione di colesterolo totale, colesterolo LDL e apolipoproteina B.

*Tabella 2. Variazione media<sup>1</sup>/mediana<sup>2</sup> rispetto al basale*

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

Non vi è stato un rialzo di ALT e/o AST  $> 3$  X ULN (limite superiore della normalità) in alcun paziente. Nel corso dello studio si è osservato, in un paziente trattato con simvastatina 40 mg, un aumento di CK  $> 5$  X

ULN, che tuttavia il ricercatore non ha considerato un effetto avverso. Non vi sono prove di una tendenza all'aumento dell'incidenza di CK >5 X ULN passando dal trattamento con placebo a dosi della simvastatina crescenti fino a 80 mg. Nel corso dello studio non vi è stato alcun riscontro di miopatia o incremento di CK >10 X ULN.

Secondo il pannello di esperti III dell'NCEP (Programma nazionale di educazione sul colesterolo), se il tasso di colesterolo LDL non è particolarmente elevato, l'obiettivo di individuare un farmaco in grado di ridurre il tasso di colesterolo non-HDL e i trigliceridi è, in genere, a portata di mano. Tra questi farmaci l'acido nicotinico è solitamente il più efficace, poiché riduce i trigliceridi del 30-50%, di norma senza indurre un conseguente rialzo del colesterolo LDL; al tempo stesso l'acido nicotinico aumenta le concentrazioni ematiche di colesterolo HDL del 20-30%. Nei soggetti con controindicazioni all'acido nicotinico o che tollerano con difficoltà questa sostanza è possibile ricorrere ai derivati dell'acido fibrico, che riducono i trigliceridi del 40-60%, provocando un incremento del 15-25% delle concentrazioni di colesterolo HDL. I fibrati, tuttavia, spesso determinano un aumento del livello di colesterolo LDL del 5-30%. Questo concomitante aumento del colesterolo LDL significa in genere che i fibrati da soli non sono in grado di ridurre il tasso di colesterolo non-HDL.

Dallo studio 145 emerge che la simvastatina induce un calo dei trigliceridi, ma che questo calo è inferiore (-20,6 e -33 per simvastatina 40 mg e 80 mg rispettivamente) rispetto a quello osservato nel trattamento con acido nicotinico o derivati dell'acido fibrico. Poiché la simvastatina non è un farmaco efficace in termini di riduzione dei trigliceridi, se ne dovrebbe considerare l'impiego come terapia di seconda scelta. Inoltre, lo studio 145 mostra alcune lacune metodologiche tra cui, per esempio, l'assenza di un gruppo di controllo trattato con acido nicotinico e il limitato numero di pazienti con ipercolesterolemia isolata reclutati per lo studio.

- **ipercolesterolemia familiare omozigote**

L'indicazione per Zocord nell'ipercolesterolemia familiare omozigote è stata autorizzata da 11 Stati membri (Austria, Belgio, Lussemburgo, Francia, Grecia, Islanda, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna e Regno Unito.). Questa indicazione si fonda sullo studio 114, uno studio monocentrico, in doppio cieco, in parallelo, in due fasi, a dosi incrementali, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della simvastatina a dosi elevate (80 e 160 mg) in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

In questo studio 12 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina 40 mg somministrato in dose singola o 80 mg/die (in 3 dosi), dopo un periodo di run-in di 4 settimane con dieta e placebo. Otto pazienti sono stati randomizzati a simvastatina 80 mg/die e 4 pazienti a 40 mg/die. Dopo 9 settimane di trattamento, per i soggetti a cui inizialmente era stata somministrata simvastatina 80 mg/die, il dosaggio è stato aumentato a 160 mg/die (somministrato in 3 dosi distinte) per altre 9 settimane, mentre nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg alla sera la stessa dose (40 mg) è stata somministrata in 3 dosaggi distinti.

Obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia della simvastatina in termini di diminuzione del colesterolo LDL a dosi di 80 e 160 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote; l'obiettivo secondario era determinare il profilo di sicurezza del farmaco a breve termine con dosi di 80 e 160 mg/die in questa popolazione di pazienti.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote era definita come livello di colesterolo LDL  $\geq 500$  mg/dl e presenza di almeno 2 tra i seguenti fattori: xantomi tendinei, entrambi i genitori con diagnosi di ipercolesterolemia familiare o un genotipo del recettore LDL indicante la presenza di una mutazione di entrambi i geni dei recettori LDL. Sono stati reclutati 12 pazienti di età compresa tra i 13 e i 40 anni.

Ai fini della valutazione dell'efficacia sono stati analizzati colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, Lp(a) e apolipoproteine B ed E. Sono stati inoltre effettuati: valutazioni cliniche e di laboratorio degli eventi avversi, segni vitali e test di laboratorio routinari sulla sicurezza. Per i seguenti test di laboratorio sono state eseguite analisi relative alla variazione entro limiti predefiniti: fosfatasi alcalina,

bilirubina totale, ematocrito, emoglobina, neutrofili, conta piastrinica, creatinina sierica, glucosio sierico, acido urico sierico e conta leucocitaria.

Si sono osservate: una variazione media rispetto al basale del colesterolo LDL di -24,6 e -30,6%, con dosi rispettivamente di 80 mg e 160 mg; una variazione media del colesterolo totale di -23,0% e -28,8% rispettivamente; una variazione media di +7,4% e +4,7% del colesterolo HDL con dosi rispettivamente di 80 mg e 160 mg (cfr. tabella 3).

*Tabella 3. Variazione media (%) rispetto al basale (DS)*

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

Al termine dello studio non vi sono stati casi di miopatia né si sono osservati effetti significativi sui livelli medi di CK. A livello epatico nessun paziente ha mostrato un rialzo di ALT o AST superiore a 3 volte l'ULN.

Nonostante il numero esiguo di pazienti che hanno partecipato allo studio il relatore ritiene che l'indicazione sia accettabile, dal momento che l'ipercolesterolemia familiare omozigote è una malattia estremamente rara e difficile da curare, perché in questi pazienti l'espressione dell'attività recettoriale LDL è scarsa, se non addirittura assente, e, pertanto, essi sono refrattari agli effetti delle diete nonché alla maggior parte delle terapie volte a ridurre la colesterolemia. La terapia attualmente riconosciuta è costituita dalle tecniche modificate di plasmaferesi, che rimuovono VLDL e LDL dal plasma selettivamente.

- **Prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari**

L'indicazione di prevenzione secondaria si basava in un primo tempo sullo studio 4S, concepito per valutare l'effetto della simvastatina in termini di riduzione del colesterolo su mortalità e morbidità in pazienti con coronaropatia. Un totale di 4.444 pazienti con angina pectoris o infarto miocardico in anamnesi e ipercolesterolemia, sottoposti a una dieta ipolipidica, è stato randomizzato al trattamento in doppio cieco con simvastatina o placebo e successivamente monitorato per un periodo mediano di 5,4 anni. Lo studio investigava: a) l'effetto della simvastatina sulla mortalità; b) l'effetto della simvastatina sugli eventi coronarici maggiori; c) l'effetto della simvastatina su qualsiasi evento coronarico.

Si tratta di uno studio di grandi dimensioni, realizzato nell'arco di molti anni, che fornisce dati sufficienti a confermare il beneficio della simvastatina nella riduzione degli eventi clinici come prevenzione secondaria nella popolazione affetta da ipercolesterolemia.

Un altro studio, più recente, intitolato Heart Protection Study (HPS), depone in favore dell'indicazione per la prevenzione primaria. Scopo dello studio clinico, a cui hanno partecipato oltre 20.000 pazienti di età compresa tra i 40 e gli 80 anni, era stabilire se la terapia con una statina fosse vantaggiosa per i soggetti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, ma con livelli medi bassi di colesterolo totale e colesterolo LDL.

I pazienti ad alto rischio (definiti come pazienti con pregressa coronaropatia, diabete, ictus o malattia vascolare periferica) sono stati trattati con simvastatina (40 mg al giorno), vitamine antiossidanti (betacarotene 20 mg, vitamina C 250 mg e vitamina E 600 mg al giorno) o placebo in modello fattoriale 2 × 2.



Gli endpoint principali erano la morte per qualsiasi causa, la morte per malattia coronarica e la morte per altre cause. Tra gli endpoint secondari vi erano l'effetto su specifici fattori letali di tipo non coronarico, sugli eventi coronarici maggiori e sugli ictus con esito fatale e non fatale. Tra le altre analisi secondarie rientravano gli effetti sugli eventi coronarici maggiori e sugli eventi vascolari maggiori in diverse sottocategorie di patologia pregressa e in altre grandi sottocategorie definite al momento dell'adesione allo studio.

In questo studio sono stati randomizzati 20.536 pazienti. Circa due terzi della popolazione di pazienti soffriva di cardiopatia coronarica, con o senza patologia vascolare occlusiva non coronarica, diabete o ipertensione. Circa 4.000 soggetti erano diabetici, ma esenti da cardiopatia coronarica. Un quarto dei pazienti era costituito da donne; l'età media dell'intera popolazione basale ammessa allo studio era di 64 anni. Di tutti i pazienti, 5.806 avevano 70 anni o più.

Le vitamine non hanno avuto un effetto visibile sui risultati clinici né hanno ridotto il rischio, che risultava simile con o senza la somministrazione di vitamine. Pertanto, le analisi sono state condotte su tutta la popolazione.

Endpoint primario: durante i 5 anni di follow-up è deceduto il 12,9% dei pazienti trattati con simvastatina e il 14,7% dei soggetti trattati con placebo ( $p=0,0003$ ). Ciò equivale a una riduzione assoluta del rischio dell'1,8%. Questa riduzione può essere attribuita prevalentemente alla diminuzione della mortalità coronarica (riduzione assoluta del rischio dell'1,2%) e delle morti per altre cause vascolari (riduzione assoluta del rischio dello 0,3%).

Endpoint secondari: l'analisi degli endpoint secondari rivela che la simvastatina si associava a una riduzione assoluta del rischio di infarto miocardico non fatale (2,1%), ictus (1,4%) e rivascolarizzazione (2,56%).

Le riduzioni dei rischi osservate nel trattamento con simvastatina erano significative per gli endpoint secondari a confronto (principali episodi vascolari e coronarici) in tutti i principali sottogruppi predefiniti, ivi compresi i soggetti con diabete, vasculopatia periferica o malattia cerebrovascolare. In tutti e tre questi sottogruppi con patologie pregresse l'effetto della simvastatina su MVE (principali eventi vascolari) e MCE (principali eventi coronarici) era significativo, indipendentemente dalla presenza o meno di soggetti con cardiopatia coronarica nota.

Nello studio HPS i profili di simvastatina e placebo relativamente alla sicurezza erano simili. Si è osservata una bassa incidenza di miopatia (definita come livelli sierici della creatinichinasi superiori di 10 volte i valori massimi normali), registrata soltanto in 11 pazienti trattati con simvastatina e in 6 soggetti trattati con placebo. Non sono emersi palesi dubbi sulla sicurezza nei pazienti con un tasso di colesterolo LDL basale basso ( $< 3$  mmol/l), nei quali la colesterolemia media nel corso dello studio era di 1,8 mmol/l nel gruppo trattato con simvastatina e di 2,7 mmol/l nel braccio trattato con placebo. Il nesso tra basso tasso di colesterolo totale e maggior rischio di emorragia cerebrale ipotizzato in uno studio (Iso et al. 1989) non è stato confermato.

Tutte le indicazioni discusse poc'anzi sono incluse nella nuova indicazione armonizzata adottata dal CPMP.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zocord è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.1 relativa alle indicazioni:

## **4.1 Indicazioni terapeutiche**

### Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando sia risultata inadeguata la risposta alla dieta o ad altre terapie non farmacologiche (per esempio, esercizio fisico, riduzione del peso corporeo).

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altre terapie ipolipemizzanti (per esempio, LDL-afèresi) o quando tali terapie siano risultate inadeguate.

Prevenzione cardiovascolare:

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica manifesta o diabete mellito e con colesterolemia normale o elevata, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio e ad altre terapie cardioprotettive (cfr. la sezione 5.1).

## Sezione 4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Gli Stati membri hanno approvato dosi iniziali e dosi giornaliere diverse. In alcuni riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati il dosaggio giornaliero massimo non è specificato.

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di motivare scientificamente le informazioni discordanti tra gli Stati membri e di giustificare una proposta di formulazione comune, soprattutto per quanto concerne il range di dosaggio terapeutico giornaliero.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zocord è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.2 relativa alla posologia:

### **4.2 Posologia e modalità di somministrazione**

Il range di dosaggio è di 5-80 mg/die, da somministrare per via orale in singola dose alla sera. Gli adeguamenti della dose, se necessari, devono essere fatti a intervalli di almeno 4 settimane, fino a un massimo di 80 mg/die, somministrati in singola dose alla sera. La dose di 80 mg è raccomandata solo in soggetti con ipercolesterolemia grave e alto rischio di complicanze cardiovascolari.

#### Ipercolesterolemia

Il paziente deve seguire una dieta finalizzata a ridurre la presenza di colesterolo nel sangue, senza interromperla durante il trattamento con < Zocord >. In genere la dose iniziale è di 10-20 mg/die, da somministrare in singola dose alla sera. Nei pazienti che necessitano di un'importante riduzione del colesterolo LDL (superiore al 45%) il trattamento può essere avviato con una dose iniziale di 20-40 mg/die, da somministrare in singola dose alla sera. Gli adeguamenti del dosaggio, se necessari, devono essere fatti secondo le indicazioni fornite più sopra.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

In base ai risultati di uno studio clinico controllato, la dose raccomandata per < Zocord > corrisponde a 40 mg/die assunti alla sera o 80 mg/die assunti in 3 dosi distinte di 20 mg, 20 mg e una dose serale di 40 mg. In questi soggetti < Zocord > deve essere impiegato in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (per esempio, LDL-afèresi) o quando tali terapie non siano disponibili.

#### Prevenzione cardiovascolare:

In genere la dose di < Zocord > è di 20 fino a 40 mg/die, da somministrare in singola dose la sera in pazienti ad alto rischio di coronaropatia (con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere avviata

simultaneamente alla dieta e all'esercizio fisico. Gli adeguamenti del dosaggio, se necessari, devono essere fatti secondo le indicazioni fornite più sopra.

#### Terapia in associazione

< Zocord > è efficace da solo o in associazione a farmaci sequestranti gli acidi biliari. L'assunzione deve avvenire > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Nei pazienti in trattamento concomitante con ciclosporina, gemfibrozil, altri fibrati (a eccezione di fenofibrato) o dosi ipolipemizzanti ( $\geq 1$  g/die) di niacina la dose di < Zocord > non deve superare i 10 mg/die. Nei pazienti in trattamento concomitante con amiodarone o verapamil la dose di < Zocord > non deve superare i 20 mg/die. (cfr. le sezioni 4.4 e 4.5.)

#### Dosaggio in caso di insufficienza renale

Nei pazienti con modesta insufficienza renale non dovrebbe essere necessaria alcuna variazione di dosaggio. Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) la prescrizione di dosi superiori a 10 mg/die deve essere valutata con cura e la somministrazione, se necessaria, deve essere eseguita con cautela.

#### Pazienti anziani

Non sono necessari adeguamenti della dose.

#### Bambini e adolescenti

L'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini non sono state dimostrate. Pertanto < Zocord > non è raccomandato per l'uso pediatrico.

- Aspetti relativi alla sicurezza

#### Sezione 4.3 Controindicazioni

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di giustificare scientificamente un ampio approccio comune a livello europeo, dal momento che il testo relativo alle controindicazioni differiva notevolmente tra gli Stati membri, soprattutto in riferimento all'impiego nei pazienti con:

- porfiria;
- miopatie;
- uso concomitante di altri prodotti medicinali capaci di interagire con la simvastatina;
- cirrosi biliare;
- ipercolesterolemia secondaria (ipotiroidismo, sindrome nefrosica).

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'AIC e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zocord è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.3 relativa alle controindicazioni. La formulazione dell'RCP armonizzato non presenta, rispetto ai testi degli RCP attualmente approvati, differenze tali da rendere necessarie modifiche importanti della pratica clinica.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla simvastatina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Epatopatie in fase attiva o persistenti aumenti inspiegati delle transaminasi sieriche

- Gravidanza e allattamento (cfr. la sezione 4.6)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori CYP3A4 (per esempio, itraconazolo, chetoconazolo, inibitori delle proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedi la sezione 4.5).

#### Sezione 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso di Zocord è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.4 relativa alle avvertenze specifiche e alle precauzioni d'uso (cfr. allegato III). Il testo approvato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto uniformato non presenta, rispetto ai testi dei riassunti attualmente approvati, differenze tali da rendere necessarie modifiche importanti della pratica clinica.

Tutte le altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state uniformate in seguito alla procedura di deferimento (a eccezione degli aspetti amministrativi, vedi oltre).

Infine il CPMP ritiene che tutte le presentazioni possano essere utili per la terapia dei pazienti relativamente alle indicazioni approvate.

#### **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/DEI RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Considerato che

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato valutato sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto figura nell'allegato III del parere per Zocord e denominazioni associate (cfr. l'allegato I). Le principali discrepanze individuate all'avvio della procedura di deferimento sono state eliminate.

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**NB: QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.**

**ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zocord 5 mg, compresse rivestite con film.  
Zocord 10 mg, compresse rivestite con film.  
Zocord 20 mg, compresse rivestite con film.  
Zocord 40 mg, compresse rivestite con film.  
Zocord 80 mg, compresse rivestite con film.

[Da implementare localmente]

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di simvastatina.  
Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina.  
Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina.  
Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina.  
Ogni compressa contiene 80 mg di simvastatina.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

[Da implementare localmente]

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

[. “Di colore-*<Colore>*, a forma di -*<forma>* compresse rivestite con film con inciso "*<descrizione dell'immagine della compressa su entrambi i lati>*" contenente *<dosaggio>* mg di simvastatina.”]

[Da implementare localmente]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipercolesterolemia

Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.

Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

#### Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive (vedere sezione 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera.

Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari.

#### Ipercolesterolemia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con < Zocord >. Il dosaggio iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrato in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria una ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45 %) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato è < Zocord > 40 mg/die alla sera o di 80 mg/die in tre dosi divise di 20 mg, 20 mg, e una dose alla sera di 40 mg. In questi pazienti < Zocord > deve essere utilizzato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili.

#### Prevenzione cardiovascolare

Il dosaggio abituale di < Zocord > è da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera in pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta ed all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra.

#### Terapia concomitante

< Zocord > è efficace da solo o in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire o > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Per i pazienti che assumono ciclosporina, gemfibrozil o altri fibrati (eccetto il fenofibrato) o niacina a dosaggi ipolipemizzanti ( $\geq 1$  g/die) in concomitanza a < Zocord >, il dosaggio di < Zocord > non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza a < Zocord >, il dosaggio di < Zocord > non deve superare i 20 mg/die. (vedere sezioni 4.4 e 4.5.)

#### Dosaggio nell'insufficienza renale

Non sono necessarie modificazioni del dosaggio in pazienti con insufficienza renale moderata. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/ min), dosaggi superiori a 10 mg/die devono essere attentamente valutati e, se ritenuti necessari, somministrati con cautela.

#### Uso negli anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

L'efficacia e la sicurezza dell'uso nei bambini non sono state accertate. < Zocord > non è pertanto raccomandato per l'uso pediatrico.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente

- Gravidanza e allattamento (vedere 4.6)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere sezione 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

##### Miopatia/rabdomiolisi

La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatin-chinasi (CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma. La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma.

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. L'incidenza negli studi clinici, in cui i pazienti sono stati accuratamente monitorati e sono stati esclusi alcuni farmaci in grado di provocare interazioni, è stata dello 0,03 % circa a 20 mg, dello 0,08 % a 40 mg e dello 0,4 % ad 80 mg.

##### Misurazione dei livelli di creatin-chinasi

I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per conferma dei risultati.

##### Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolari non spiegabili.

Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- Anziani (età > 70 anni)
- Disfunzione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcol.

Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, ed in caso di trattamento si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte i limiti superiori della norma), non deve essere iniziato il trattamento.

##### Durante il trattamento

Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte i limiti superiori della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Si deve considerare l'interruzione del trattamento, inoltre, se i sintomi muscolari



sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultino inferiori a 5 volte i limiti superiori della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo

Solo se la sintomatologia regredisce ed i livelli di CK tornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio.

La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici di elezione importanti e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica importante.

#### Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i farmaci (Vedere anche sezione 4.5)

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, nefazodone), e con gemfibrozil e ciclosporina (vedere sezione 4.2).

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, niacina a dosaggi ipolipemizzanti ( $\geq 1$  g/die) o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.5). Vi è anche un leggero aumento del rischio quando diltiazem viene utilizzato con simvastatina 80 mg.

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere sezioni 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata.

Il dosaggio di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, gemfibrozil, o dosaggi ipolipemizzanti di niacina ( $\geq 1$  g/die). L'uso in associazione di simvastatina con gemfibrozil deve essere evitato a meno che i benefici non siano verosimilmente superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici dell'uso di simvastatina 10 mg/die in associazione con altri fibrati (eccetto il fenofibrato), niacina o ciclosporina devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali di queste associazioni (vedere sezioni 4.2 e 4.5).

Si deve agire con cautela quando il fenofibrato viene prescritto con la simvastatina, in quanto entrambi i farmaci possono causare miopatia se somministrati da soli.

L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die con amiodarone o verapamil deve essere evitata a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere sezioni 4.2 e 4.5).

#### Effetti epatici

Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a  $> 3 \times$  LSN). Quando in questi pazienti il farmaco è stato interrotto o sospeso, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento.

Si raccomanda di eseguire in tutti i pazienti gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi

eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a tre volte il limite massimo della norma e sono persistenti, il farmaco deve essere sospeso.

Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità sostenute di alcool.

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati (inferiori a 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito di trattamento con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni farmacodinamiche

###### *Interazioni con farmaci ipolipemizzanti che possono causare miopatia quando somministrati da soli*

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati e niacina (acido nicotinico) ( $\geq 1$  g/die). Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e sezioni 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascun dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica.

##### Interazioni farmacocinetiche

###### *Effetti di altri farmaci sulla simvastatina*

###### *Interazioni con il CYP3A4*

Simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rhabdmiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reductasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida.

Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

###### *Ciclosporina*

Il rischio di miopatia/rhabdmiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina in particolare con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.4). Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 10 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina aumenta l'AUC di simvastatina acida; tale aumento è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4.

###### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte possibilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

###### *Amiodarone e verapamil*

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere sezione 4.4). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6 % dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone.

Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia di circa l'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione alla simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone o verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi.

#### *Diltiazem*

Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia dell'1 % nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere sezione 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi.

#### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo ad un aumento di 7 volte della esposizione alla simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitato.

#### *Anticoagulanti orali*

In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se il dosaggio di simvastatina viene modificato od interrotto si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

#### *Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci*

La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

## **4.6 Gravidanza ed allattamento**

### *Gravidanza*

< Zocord > è controindicato durante la gravidanza (vedere sezione 4.3).

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite a

seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a < Zocord > o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con < Zocord > od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con < Zocord > può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, < Zocord > non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con < Zocord > deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere sezione 4.3).

#### *Allattamento*

Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché potrebbero verificarsi reazioni avverse serie, le donne che assumono < Zocord > non devono allattare (vedere sezione 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

< Zocord > ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze dei seguenti effetti avversi, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei loro tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20536 e 4444 pazienti rispettivamente (vedere sezione 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi seri oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti avversi elencati sotto. Se i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo in questi studi, e vi erano segnalazioni di eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari".

Nell'HPS (vedere sezione 5.1) su 20536 pazienti trattati con Zocord 40 mg/die (n = 10269) o placebo (n = 10267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con Zocord 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuta ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8 % nei pazienti trattati con Zocord 40 mg rispetto a 5,1 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1 % nei pazienti trattati con Zocord 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma con conferma attraverso test ripetuti) nello 0,21 % (n = 21) dei pazienti trattati con Zocord 40 mg rispetto allo 0,09 % (n = 9) dei pazienti trattati con placebo.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio: molto comune (> 1/10), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non comune ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000), molto raro (< 1/10000) incluse segnalazioni isolate.

#### Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

*Rari:* anemia

Disturbi del sistema nervoso:

*Rari:* cefalea, parestesia, capogiro, neuropatia periferica

Apparato gastrointestinale:

*Rari:* stipsi, dolore addominale, meteorismo, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite

Sistema epatobiliare:

*Rari:* epatite/ittero

Cute e annessi:

*Rari:* eruzione cutanea, prurito, alopecia

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

*Rari:* miopatia, rabdomiolisi (vedere sezione 4.4), mialgia, crampi muscolari

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

*Rari:* astenia

E' stata segnalata raramente una apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della VES, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Ricerche:

*Rari:* aumenti delle transaminasi sieriche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasi) (vedere sezione 4.4 Effetti epatici), aumenti della fosfatasi alcalina; aumenti dei livelli della CK sierica (vedere sezione 4.4).

## **4.9 Sovradosaggio**

Fino ad oggi sono stati segnalati un numero limitato di casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In questo caso devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori della HMG-CoA reduttasi

Codice ATC: C10A A01

A seguito di ingestione orale la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzato nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida che ha una potente attività inibitoria sulla HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

< Zocord > ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL di < Zocord > può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo dell'C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con < Zocord >. Inoltre < Zocord > aumenta moderatamente l'C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale e C-HDL e C-LDL e C-HDL sono ridotti.

### Alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD) o cardiopatia coronarica esistente

Nell'Heart Protection Study (HPS) sono stati studiati gli effetti della terapia con < Zocord > su 20536 pazienti (40-80 anni) con o senza iperlipidemia e con cardiopatia coronarica, altre patologie occlusive delle arterie o diabete mellito. In questo studio, sono stati trattati 10.269 pazienti con < ZOCORD >, 40 mg/die e 10.267 con placebo per una durata media di 5 anni. Al basale 6.793 pazienti (33%) avevano livelli dell'C-LDL al di sotto dei 116 mg/dl; 5.063 pazienti (25 %) avevano livelli compresi fra 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8.680 pazienti (42%) avevano livelli superiori a 135 mg/dl.

Il trattamento con < Zocord > 40 mg/die paragonato con placebo ha ridotto in maniera significativa il rischio di mortalità per tutte le cause (1.328 [12,9 %] per i pazienti trattati con simvastatina rispetto a 1.507 [14,7 %] per i pazienti trattati con placebo;  $p = 0.0003$ ), a causa di una riduzione del 18 % del tasso di decesso coronarico (587 [5,7 %] vs 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; riduzione dell'1,2 % del rischio assoluto). La riduzione nei decessi non vascolari non ha raggiunto una significatività statistica. < Zocord > ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (un endpoint composito comprensivo di IM non fatale e decessi CHD) del 27 % ( $p < 0,0001$ ). < Zocord > ha ridotto il bisogno di procedure di rivascolarizzazione coronarica (inclusi i by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) e di procedure di rivascolarizzazione periferica e di altra procedure di rivascolarizzazione non coronarica del 30 % ( $p < 0,0001$ ) e del 16 % ( $p = 0,006$ ), rispettivamente. < Zocord > ha ridotto il rischio di ictus del 25 % ( $p < 0,0001$ ) attribuibile al 30 % di riduzione di ictus ischemico ( $p < 0,0001$ ). Inoltre all'interno del sottogruppo dei pazienti con diabete, < Zocord > ha ridotto il rischio di sviluppare complicazioni macrovascolari incluse procedure di rivascolarizzazione periferica (chirurgia o angioplastica), amputazioni degli arti inferiori o ulcere della gamba del 21 % ( $p = 0,0293$ ). La riduzione proporzionale del tasso di eventi è risultata simile in ciascun sottogruppo dei pazienti studiati inclusi quelli senza coronaropatia ma con patologia cerebrovascolare o delle arterie periferiche, donne e uomini, quelli con età al di sopra dei 70 anni al momento dell'entrata nello studio, presenza o assenza di ipertensione e in maniera precipua quelli con colesterolo LDL al di sotto di 3,0 mmol/L all'inclusione.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), l'effetto della terapia con < Zocord > sulla mortalità totale è stato valutato su 4.444 pazienti con CHD e un colesterolo totale al basale di 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). In questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con angina o con precedente infarto del miocardio (IM) sono stati trattati con dieta, misure di trattamento standard e < Zocord > 20-40 mg/die ( $n = 2.221$ ) o placebo ( $n = 2.223$ ) per una durata mediana di 5,4 anni. < Zocord > ha ridotto il rischio di decesso del 30 % (riduzione del rischio assoluto 3,3 %). Il rischio di decesso CHD è stato ridotto del 42 % (riduzione del rischio assoluto del 3,5 %). < Zocord > ha anche diminuito il rischio di eventi coronarici maggiori (decesso CHD più IM non fatale silente accertata in ospedale) del 34 %. Inoltre < Zocord > ha ridotto in misura significativa il rischio di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali (ictus e attacco ischemico transitorio) del 28 %. Non vi è stata differenza statistica significativa fra i gruppi per quanto riguarda la mortalità non cardiovascolare.

### Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata

Negli studi di confronto su efficacia e sicurezza di simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg/die in pazienti con ipercolesterolemia, le riduzioni medie di C-LDL sono state del 30, 38, 41 e 47 %, rispettivamente. Negli studi sui pazienti con iperlipidemia combinata (mista) su simvastatina 40 mg e 80 mg le riduzioni mediane dei trigliceridi sono state del 28 e del 33 % (placebo: 2 %), rispettivamente, e gli incrementi medi del C-HDL sono stati del 13 e del 16 % (placebo: 3 %), rispettivamente.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La simvastatina è un lattone inattivo prontamente idrolizzato in vivo nella forma beta-idrossiacida corrispondente, un potente inibitore della HMG-CoA riduttasi. L'idrolisi ha luogo principalmente nel fegato; la velocità di idrolisi a livello del plasma umano è molto lenta.

### *Assorbimento*

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta ad un estensivo processo di estrazione primaria a livello epatico. L'estrazione epatica dipende dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è il sito primario di azione della forma attiva. La disponibilità del derivato beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5 % della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcuna accumulazione del farmaco dopo dosaggio multiplo.

#### *Distribuzione*

Simvastatina ed il suo metabolita attivo sono legate alle proteine in misura superiore al 95%.

#### *Eliminazione*

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 (vedere sezioni 4.3 e 4.5). I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e 4 altri metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13 % della radioattività è stato escreto nelle urine ed il 60 % nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del farmaco escreti nella bile e quelli non assorbiti. Dopo iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, l'emivita media di quest'ultimo è stata di 1,9 ore. Solo una media dello 0,3 % della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come sostanze inibitorie.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi animali convenzionali su farmacodinamica, tossicità con dose ripetuta, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, la funzione riproduttiva o lo sviluppo neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[da implementare localmente]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

[Da implementare localmente]

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

[Da implementare localmente]

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Da implementare localmente]

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da implementare localmente]

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da implementare localmente]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**