

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTES VAN HET GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN,
HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN,
VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbioni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbioni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbioni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
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	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN VOORGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ZOCORD EN AANVERWANTE NAMEN (Zie bijlage I)

- Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er zijn geen significante problemen met betrekking tot de kwaliteit vastgesteld.

De farmaceutische gegevens van de SPC zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de lidstaten nationaal moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC (deel 6).

- Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Bij de verschillen die voorheen tussen de SPC's van de EU-lidstaten bestonden, ging het om:

Deel 4.1 Therapeutische indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de nationaal goedgekeurde teksten over het gebruik van Zocord verschillen vertoonden tussen de lidstaten onderling met betrekking tot:

De secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen werd goedgekeurd in alle lidstaten, IJsland en Noorwegen. De formulering (en dus ook de precieze betekenis) van de indicatie verschilt echter sterk tussen de lidstaten.

Primaire hypercholesterolemie (Fredrickson typen IIa en IIb) werd goedgekeurd in alle lidstaten, IJsland en Noorwegen. De formulering (en dus ook de precieze betekenis) van de indicatie vertoont grote verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken

Dysbètalipoproteïnemie (Fredrickson type III) werd slechts goedgekeurd in sommige lidstaten.

Hypertriglyceridemie (Fredrickson type IV) werd slechts goedgekeurd in sommige lidstaten.

Homozygote familiäre hypercholesterolemie werd goedgekeurd als “toevoeging aan dieet en andere maatregelen dan dieet wanneer deze maatregelen onvoldoende zijn gebleken” in sommige lidstaten en in andere werd het goedgekeurd als “toevoeging aan dieet en andere maatregelen dan dieet wanneer het dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende zijn gebleken”.

- **Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, behandeling van homozygote familiäre hypercholesterolemie.**

Van Simvastatine werd aangetoond dat het zowel normale als hoge concentraties aan LDL-cholesterol ('low density'-lipoproteïnen) verlaagt. LDL worden gevormd uit 'very low density'-lipoproteïnen (VLDL) en overwegend afgebroken via de LDL-receptor met hoge affiniteit. Het mechanisme van het LDL-verlagende effect van simvastatine zou zowel te wijten kunnen zijn aan een daling in de concentratie van VLDL-cholesterol, als aan de inductie van de LDL-receptor, wat zou leiden tot een lagere productie en sterkere afbraak van LDL-cholesterol. Apolipoproteïne B daalt ook aanzienlijk tijdens de behandeling met simvastatine. Bovendien verhoogt simvastatine matig de concentratie van HDL-cholesterol ('high density'-lipoproteïnen) en verlaagt het de concentratie van plasmatriglyceriden. Als gevolg van deze veranderingen dalen de ratio's van totaal cholesterol over HDL-cholesterol en van LDL- over HDL-cholesterol.

- **dysbètalipoproteïnemie**

Een indicatie voor dysbètalipoproteïnemie (Fredrickson type III hyperlipidemie) werd goedgekeurd in 6 lidstaten (Oostenrijk, Frankrijk, IJsland, Ierland, Nederland, en Portugal). Deze indicatie voor dysbètalipoproteïnemie is gebaseerd op studie 133, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek opgezet om de werkzaamheid van simvastatine te evalueren bij patiënten met gecombineerde hyperlipidemie (verhoogde cholesterol- en triglyceridenconcentraties). Deze toestand omvat een aantal ziekten zoals familiale gecombineerde hyperlipidemie, andere slecht gekarakteriseerde polygene syndromen, en dysbètalipoproteïnemie.

De studie omvatte mannen en vrouwen van 21 tot 70 jaar met gecombineerde hyperlipidemie gedefinieerd volgens een concentratie van LDL-cholesterol hoger dan 130 mg/dl, en van triglyceriden tussen 300 en 700 mg/dl in de weken -4 en -2. Patiënten met type 2 diabetes mellitus kwamen in aanmerking voor deelname op voorwaarde dat hemoglobine A_{1C} in week -4 niet hoger lag dan ≤10%.

Honderddertig patiënten werden gerandomiseerd voor 80 mg simvastatine, 40 mg simvastatine of placebo. De primaire doelstelling was de bepaling van de LDL-cholesterolverlagende werking van simvastatine 80 mg/dag plus dieet, en simvastatine 40 mg/dag plus dieet, ten opzichte van dieet plus placebo bij patiënten met gecombineerde hyperlipidemie aan het einde van een behandelingsperiode die 6 weken duurde.

De secundaire doelstellingen waren: De evaluatie bij patiënten met gecombineerde hyperlipidemie die 6 weken werden behandeld: (1) van het effect van S 80 mg/dag + dieet en simvastatine 40 mg/dag + dieet ten opzichte van dieet + placebo op VLDL cholesterol, triglyceriden, niet-HDL-cholesterol, en HDL-cholesterol; (2) van het effect van simvastatine 80 mg/dag plus dieet en simvastatine 40 mg/dag plus dieet ten opzichte van dieet plus placebo op LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceriden, en niet-HDL-cholesterol, bij een subgroep van patiënten met gecombineerde hyperlipidemie en niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM; type 2 diabetes mellitus); en (3) van de veiligheid en verdraagbaarheid van simvastatine 80 mg/dag bij patiënten met gecombineerde hyperlipidemie.

Dosisafhankelijke procentuele veranderingen ten opzichte van de beginsituatie werden waargenomen voor de behandelingen met placebo, met simvastatine 40 mg en met simvastatine 80 mg voor de primaire doelstelling (LDL-cholesterol) en voor de secundaire doelstellingen (VLDL-cholesterol, triglyceriden, niet-HDL-cholesterol, HDL-cholesterol, apolipoproteïne B, en apolipoproteïne A-I). Bij patiënten met gecombineerde hyperlipidemie en type 2 diabetes mellitus (n=24 gerandomiseerd), verschilden de dosisafhankelijke procentuele veranderingen ten opzichte van de begintoestand niet van die waargenomen bij niet-diabetische patiënten.

Bij acht patiënten werd retrospectief de diagnose gesteld van dysbètalipoproteïnemie, gebaseerd op het hoge gehalte aan cholesterol en triglyceriden, de aanwezigheid van een genotype met apolipoproteïne E2/2, en een VLDL/triglyceriden-ratio van ≥0,25. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen legt gegevens voor van 7 patiënten (gerandomiseerd in drie groepen) en argumenteert dat er een sterk en significant effect van simvastatine werd vastgesteld voor alle bestudeerde variabelen, behalve voor HDL-cholesterol (zie tabel 1).

Tabel 1. Mediane procentuele (%) verandering (95% IC)

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

Stuyt *et al.* voerden een openlabel studie uit aan 12 patiënten met familiäre dysbètalipoproteïnemie. Na een periode van drie weken op placebo werden ze behandeld met stijgende doses simvastatine (10 mg tweemaal daags, 20 mg tweemaal daags en 40 mg tweemaal daags) over zes weken. Met de dosis van 80 mg daalde het gemiddelde serumcholesterolgehalte van $12,30 \pm 4,96$ tot $5,29 \pm 1,24$ mmol/l (gemiddelde daling 54%) en de gemiddelde serumtriglyceridenspiegel daalde van $8,77 \pm 7,16$ tot $3,61 \pm 1,33$ mmol/l (-48%); dit was te wijten aan een daling in VLDL en LDL. De ratio van VLDL-cholesterol op serumtriglyceriden en de concentratie van apolipoproteïnen B en E daalde ook, wat een daling suggereert in de hoeveelheid circulerende atherogene restpartikels.

Een studie door Feussner *et al.* omvatte 19 patiënten met dysbètalipoproteïnemie die 30 weken lang ambulant werden behandeld met simvastatine (20 of 40 mg per dag) alleen of gecombineerd met gemfibrozil (450 mg per dag).

Bij de dosis van 20 mg (n=19) daalde de gemiddelde plasmacholesterolspiegel met 39,3% ($p < 0,05$), en de gemiddelde plasmatriglyceridenspiegel met 41,8% (ns); VLDL-cholesterol steeg met 44,8% (ns), LDL-cholesterol daalde met 36,5% ($p < 0,01$), en HDL-cholesterol steeg met 18,1% (ns).

Dertien (13) patiënten werden behandeld met 40 mg simvastatine per dag. Bij dit behandelingsschema daalde LDL-cholesterol significant met 22,3% ($p < 0,01$). Aan zes patiënten die na monotherapie nog hyperlipidemie vertoonden, werd een combinatietherapie van simvastatine (40 mg/dag) met gemfibrozil (450 mg/dag) gegeven. Vergeleken met simvastatine alleen, verlaagde het toegevoegde gemfibrozil de plasmaconcentraties van totaal cholesterol nog meer met 14,9%, van VLDL-cholesterol met 23,5% en van triglyceriden met 17,1%. Dit was echter statistisch niet significant.

Een studie gevoerd door Civeira *et al.* vergeleek in een dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek de effecten van gemfibrozil (1200 mg/dag) en simvastatine (20 mg/dag) op het gehalte van lipiden, apolipoproteïne AI, apolipoproteïne B, en apolipoproteïne E en op lipiden en apolipoproteïne B in VLDL, IDL ('intermediate density'-lipoproteïnen), LDL, en HDL bij 10 patiënten met type III hyperlipoproteïnemie.

De concentraties van totaal cholesterol, VLDL-cholesterol, IDL-cholesterol, en apolipoproteïne B daalden bij met beide geneesmiddelen. Grotere dalingen in de triglyceriden ($109 \pm 28,2$ mg/dl, $p = 0,005$), VLDL-cholesterol ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, $p = 0,05$), en VLDL-triglyceriden ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, $p = 0,003$) werden verkregen met gemfibrozil dan met simvastatine. De daling in LDL-cholesterol was efficiënter met simvastatine dan met gemfibrozil ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, $p = 0,03$). HDL-cholesterol na gemfibrozil was $5,71 \pm 2,37$ mg/dl hoger dan na simvastatine.

- **Hypertriglyceridemie**

De indicatie voor hypertriglyceridemie (Fredrickson type IV hyperlipidemie) werd goedgekeurd door 4 lidstaten (Oostenrijk, Duitsland, IJsland, en Portugal). Deze indicatie was voornamelijk gebaseerd op studie 145, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met 4 parallele groepen. Vóór randomisatie was er een inlooperperiode van 4 weken met dieet en placebo. Patiënten die in aanmerking kwamen, werden gerandomiseerd in 1 van de 4 behandelingen (ratio 1:1:1:1); placebo, simvastatine 20, 40, of 80 mg.

De studie omvatte mannen en vrouwen van 18 tot 70 jaar met gemiddelde triglyceridewaarden tussen 300 en 900 mg/dl in de weken -4 en -1; de laagste van de individuele triglyceridewaarden moest $\geq 70\%$ bedragen van de hoogste waarde; de hoogste waarde moest ≤ 900 mg/dl bedragen.

Een subgroep van 116 patiënten met geïsoleerde hypertriglyceridemie (Fredrickson type IV hyperlipidemie) werd geïdentificeerd aan de hand van de volgende criteria: LDL-cholesterol bij het begin < 130 mg/dL, aangezien alle patiënten in deze studie voor triglyceriden een beginconcentratie hadden > 200 mg/dl.

De primaire doelstelling was de evaluatie van de triglyceridenverlagende reactie voor placebo, en doses simvastatine van 20, 40, en 80 mg na een behandelingsperiode van 6 weken bij patiënten met hypertriglyceridemie.

De secundaire doelstelling was de evaluatie bij patiënten met hypertriglyceridemie die 6 weken behandeld werden met simvastatine: (1) van het triglyceridenverlagende vermogen van doses van 20, 40, of 80mg/dag; (2) van het effect van de beginconcentraties van triglyceriden op het triglyceridenverlagende vermogen; (3) van de effecten van simvastatine 20, 40, of 80 mg/dag op LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, niet-HDL-cholesterol, HDL-cholesterol, apolipoproteïnen (apos) B, A-I, E, C-III, en fibrinogeen; (4) van de effecten van simvastatine 20, 40, of 80 mg/dag op het metabolisme van resterende lipoproteïnen; en (5) van de verdraagbaarheid van simvastatine bij doses van 40, of 80 mg/dag.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid: voor de primaire doelstelling, triglyceriden, en de secundaire doelstellingen LDL-cholesterol, apo B, HDL-cholesterol, niet-HDL-cholesterol, en VLDL-cholesterol, waren de trendtesten significant voor de reacties van placebo, simvastatine 20, simvastatine 40 en simvastatine 80 mg.

In de subgroep van patiënten met geïsoleerde hypertriglyceridemie werden mediane procentuele veranderingen voor de triglyceriden van -20,7, -20,6 en -33,0% waargenomen respectievelijk voor de placebo en de behandelingsgroepen met simvastatine 20, 40, en 80 mg (zie Tabel 3). De triglyceridenreactie in de trendtest volgde significant de reeks doses van placebo tot simvastatine 80 mg ($p=0,001$). Het therapeutische effect van de triglyceridenverlagende reactie volgde significant de placebo tot simvastatine 40 mg ($p=0,041$). Er werd geen significant verschil bereikt tussen de placebo en de behandeling met 20 mg ($p>0,100$). Totaal cholesterol, LDL-cholesterol en apolipoproteïne B waren significant gedaald.

Tabel 2. Gemiddelde¹/Mediane² procentuele verandering t.o.v. de begintoestand

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

Geen enkele patiënt ondervond een stijging in ALT en/of AST >3 X ULN. Eén patiënt in de 40-mg simvastatinegroep vertoonde een stijging in CK >5 X ULN tijdens de studie, maar dit werd niet beschouwd als een bijwerking door de onderzoeker. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van een stijgende trend in de incidentie van CK >5 X ULN met stijgende doses van placebo tot simvastatine 80 mg. Er werd geen myopathie of stijging in CK >10 X ULN waargenomen tijdens de studie.

Als de LDL-cholesterolconcentraties niet significant verhoogd zijn, is volgens het Expert Panel III van het NCEP de doelstelling voor niet-HDL-cholesterol met een triglyceridenverlagend geneesmiddel gewoonlijk bereikbaar. Hiervan is nicotinezuur gewoonlijk het efficiëntst, aangezien het de triglyceriden met 30-50 percent doet dalen, gewoonlijk zonder daar tegenin van een gelijktijdige stijging in LDL-cholesterol te veroorzaken. Tezelfdertijd verhoogt nicotinezuur de HDL-cholesterolconcentraties met 20-30 percent. Bij personen met contra-indicaties voor nicotinezuur of die dit geneesmiddel slecht verdragen, verminderen fibrinezuurderivaten de triglyceriden met 40–60%, en veroorzaken ze een stijging van 15–25 percent in de HDL-cholesterolconcentraties. Niettemin verhogen fibraten vaak de LDL-cholesterolconcentraties met 5–30 percent. Deze stijging in LDL-cholesterol betekent gewoonlijk dat fibraten alleen de niet-HDL-cholesterolspiegel niet kunnen verlagen.

Studie 145 toont aan dat simvastatine dalingen in de triglyceriden bewerkstelligt, maar deze zijn kleiner (-20,6 en -33 voor respectievelijk simvastatine 40 mg en 80mg) dan die waargenomen voor

nicotinezuur of fibrinezuurderivaten. Aangezien simvastatine geen krachtig triglycerideverlagend geneesmiddel is, moet het beschouwd worden als een tweedelijnsmedicatie. Daarenboven vertoont studie 145 enige methodologische gebreken, bv., het ontbreken van een gecontroleerde groep behandeld met nicotinezuur en het kleine aantal patiënten opgenomen met geïsoleerde hypercholesterolemie.

- **homozygote familiäre hypercholesterolemie**

Een indicatie van Zocord bij homozygote familiäre hypercholesterolemie (FH) werd goedgekeurd door 11 lidstaten (Oostenrijk, België, Luxemburg, Frankrijk, Griekenland, UK, Ierland, Nederland, Portugal, Spanje, en IJsland.). Deze indicatie is gebaseerd op Studie 114, een dubbelblinde, parallelle, studie in twee fasen met stijgende doses in één enkel centrum om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van hoog gedoseerd simvastatine (80 en 160 mg) bij patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie.

Bij deze studie werden 12 patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie gerandomiseerd voor simvastatine 40 mg toegediend in een eenmalige dosis van 80 mg/dag (in 3 doses), na een inloophase van 4 weken dieet en placebo. Acht patiënten werden gerandomiseerd voor simvastatine 80 mg/dag en 4 patiënten voor 40 mg/dag. Na 9 weken behandeling werd de dosis verhoogd tot 160 mg/dag (toegediend in 3 afzonderlijke doses) voor patiënten die aanvankelijk simvastatine 80 mg/dag kregen, en dit gedurende nog eens 9 weken, terwijl wie simvastatine 40 mg 's avonds innam deze 40 mg kreeg in 3 afzonderlijke doses.

De primaire doelstelling was de evaluatie van het LDL-cholesterolverlagende vermogen van simvastatine bij doses van 80 en 160 mg/dag bij patiënten met homozygote familiäre hypercholesterolemie en de secundaire doelstelling was het veiligheidsprofiel op korte termijn te bepalen van simvastatine bij doses van 80 en 160 mg/dag bij deze patiëntenpopulatie.

Homozygote familiäre hypercholesterolemie werd gedefinieerd door een LDL-cholesterolspiegel van ≥ 500 mg/dl en de aanwezigheid van ten minste 2 van de volgende criteria: xanthoma tendineum, beide ouders met een diagnose van familiäre hypercholesterolemie of een LDL-receptorgenotype dat wijst op de aanwezigheid van een mutatie in beide LDL-receptorgenen. Twaalf patiënten tussen de 13 tot 40 jaar werden gerekruteerd.

De werkzaamheid van totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, Lp(a), apolipoproteïnen B en E werd geëvalueerd. Bijwerkingen (AE's) zowel op klinisch vlak als in de laboratoriumwaarden, levensteken, en routine laboratoriumveiligheidstests werden geëvalueerd. Er werden analyses uitgevoerd met voorafbepaalde grenzen voor verandering in de volgende laboratoriumtests: alkaline fosfatase, totaal bilirubine, hematocriet, hemoglobine, neutrofielen, telling van de bloedplaatjes, serumcreatinine, serumglucose, serumurinezuur, en telling van de witte bloedcellen.

Er werd een gemiddelde verandering ten opzichte van de begintoestand gevonden van -24,6 en -30,6% bij de respectievelijke doses van 80 mg en 160 mg voor LDL-cholesterol, een gemiddelde verandering van respectievelijk -23,0% en -28,8% in totaal cholesterol en een gemiddelde verandering van respectievelijk +7,4% en +4,7% 24,5% voor de doses van 80 mg en 160 mg (zie Tabel 3).

Tabel 3. Gemiddelde verandering (%) t.o.v. de begintoestand (SD)

	LDL-c (mg/dl)	Totaal-c (mg/dl)	HDL-c(mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg/dag (1 dosis)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6)	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg/dag (3 doses)	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)
80 mg/dag (3 doses)	-24,6 (18,9)	-23,0 (16,7)	7,4 (18,2)	- 18,5 (22,5)

160 mg/dag (3 doses)	30,6 (20,0)	-28,8 (17,7)	4,7 (16,3)	-24,5 (13,9)
----------------------	-------------	--------------	------------	--------------

Er werd geen geval waargenomen van myopathie en geen consistent effect op de gemiddelde CK-concentraties in de studiecohort. Wat de lever betreft, ontwikkelde geen enkele patiënt stijgingen in ALT of AST die meer dan driemaal hoger lagen dan de ULN.

Ondanks het kleine aantal patiënten opgenomen in deze studie, beschouwt de Rapporteur dat deze indicatie aanvaardbaar zou kunnen zijn, aangezien homozygote familiäre hypercholesterolemie een zeer zeldzame toestand en zeer moeilijk te behandelen is, omdat patiënten weinig of geen LDL-receptoractiviteit vertonen en daarom resistent zijn voor het effect van therapeutische diëten en de meeste cholesterolverlagende geneesmiddelen. De huidige aanvaarde therapie bestaat uit gemodificeerde vormen van plasmaferese die selectief VLDL en LDL uit het plasma verwijderen.

- **Primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen**

De indicatie van de secundaire preventie steunde aanvankelijk op studie 4S die werd opgezet om het effect te evalueren van cholesterolverlaging met simvastatine op de mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met coronaire hartziekte (CHD). 4.444 patiënten met angina pectoris of eerder myocardiinfarct en hypercholesterolemie op een lipideverlagend dieet werden gerandomiseerd voor een dubbelblinde behandeling met simvastatine of placebo en gevolgd gedurende een mediaan van 5,4 jaar. De studie onderzocht a) het effect van simvastatine op de mortaliteit, b) het effect van simvastatine op ernstige coronaire complicaties, en c) het effect van simvastatine op elke coronaire event.

Dit was een uitgebreide studie die vele jaren bestreek en volgens de regels werd gevoerd. Ze verschaftte voldoende gegevens om het nut te ondersteunen van simvastatine voor de vermindering van klinische complicaties in de secundaire preventie bij een hypercholesterolemische populatie.

Een ander, recenter onderzoek, de Heart Protection Study (HPS) ondersteunt de indicatie voor primaire preventie. Het doel van dit klinische onderzoek, met meer dan 20.000 deelnemers tussen 40-80 jaar, was te onderzoeken of de statinetherapie nut heeft voor mensen die een hoog risico lopen van cardiovasculaire aandoeningen (CVD), maar gemiddelde tot lage concentraties van totaal cholesterol en LDL-cholesterol vertonen.

Patiënten met een hoog risico (gedefinieerd als degenen met een eerdere coronaire hartziekte, diabetes, beroerte, of perifere vasculaire aandoening) werden behandeld met simvastatine (40 mg per dag), antioxiderende vitamines (20 mg bètacaroteen, 250 mg vitamine C en 600 mg vitamine E per dag) of placebo in een 2 × 2 factoriële opzet.

De primaire resultaten waren dood door alle mogelijke oorzaken, dood door coronaire hartziekte, en dood door andere oorzaken. Secundaire eindpunten omvatten het effect op specifieke niet-coronaire oorzaken van dood door ernstige coronaire complicaties en ernstige vasculaire complicaties, fatale en niet-fatale beroertes. Andere secundaire analyses omvatten de effecten op ernstige coronaire complicaties (MCE, major coronary events) en op ernstige vasculaire complicaties (MVE, major vascular events) in verschillende subcategorieën van eerdere aandoeningen en in andere grote subcategorieën bepaald bij het begin van de studie.

20.536 patiënten werden voor deze studie gerandomiseerd. Ongeveer tweederden van de patiëntpopulatie had een CHD met of zonder niet-coronaire occlusieve vasculaire aandoeningen, diabetes of hypertensie. Bijna 4.000 patiënten hadden diabetes zonder CHD. Een kwart van de patiënten was vrouwelijk en de gemiddelde leeftijd van de hele studiepopulatie in het begin was 64, met 5.806 patiënten van 70 of ouder.

De vitamines hadden geen detecteerbaar effect op de klinische resultaten en hadden ook geen invloed op de dalingen in het risico, die vergelijkbaar waren ongeacht de aan- of afwezigheid van de vitamines. Daarom werden de analyses uitgevoerd bij de hele populatie.

Primair eindpunt: Over 5 jaar followup overleed 12,9% van de patiënten op simvastatine en 14,7% van die op placebo ($p=0,0003$). Dit komt neer op een absolute risicoreductie van 1,8%. Deze reductie kan voornamelijk toegeschreven worden aan een verminderde coronaire sterfte (absolute risicoreductie van 1,2%) en aan sterfte door andere vasculaire oorzaken (absolute risicoreductie van 0,3%).

Secundaire eindpunten: De analyse van de secundaire eindpunten geeft aan dat simvastatine geassocieerd werd met een lagere incidentie van niet-fataal myocardinfarct (absolute risicoreductie van 2,1%), van beroerte (absolute risicoreductie van 1,4%) en van revascularisatie (absolute risicoreductie van 2,56%).

De vastgestelde risicoreducties met simvastatine waren significant voor de secundaire vergelijkingspunten MVE en MCE binnen alle grote vooraf omschreven subgroepen, met inbegrip van patiënten met diabetes, perifere vasculaire aandoeningen of cerebrovasculaire aandoeningen. Binnen deze drie subgroepen met eerdere aandoeningen was het effect van simvastatine op MVE en MCE significant met of zonder de inclusie van patiënten van wie ook bekend was dat ze een CHD hadden.

In de HPS-studie waren de veiligheidsprofielen van simvastatine en placebo vergelijkbaar. Er was een lage incidentie van myopathie (gedefinieerd als serumcreatinekinaseconcentraties die meer dan 10 keer de bovengrens van de normale waarde overschreden), die optrad bij slechts 11 patiënten behandeld met simvastatine en zes patiënten behandeld met placebo. Er waren geen zichtbare veiligheidsproblemen bij patiënten met lage LDL-cholesterolconcentraties (< 3 mmol/l) in het begin, bij wie de gemiddelde LDL-cholesterolconcentraties tijdens het onderzoek 1,8 mmol/l bedroegen in de groep behandeld met simvastatine en 2,7 mmol/l in de groep op placebo. De associatie tussen lage concentraties totaal cholesterol en een toename van hersenbloedingen die in een andere studie werd gevonden (Iso et al. 1989) werd niet bevestigd door de HPS.

Alle hierboven besproken indicaties worden gedekt door de nieuwe geharmoniseerde indicatie aangenomen door het CPMP.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zocord in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.1 (Indicaties):

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (b.v. lichaamsbeweging, gewichtsafname) alleen niet voldoende is.

Behandeling van homozygote familiäre hypercholesterolemie als toevoeging aan dieet en andere lipideverlagende behandelingen (bv. LDL aferese) of als deze behandelingen niet geschikt zijn.

Cardiovasculaire preventie

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met duidelijke atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen of diabetes mellitus, zowel bij normale als bij verhoogde cholesterolspiegels, naast bijsturing van andere risicofactoren en andere hartbeschermende therapieën (zie paragraaf 5.1).

Paragraaf 4.2. Dosering en wijze van toediening

De lidstaten hebben verschillende startdoseringen en dagelijkse doses goedgekeurd. De maximale dagelijkse dosis werd niet gespecificeerd in sommige van de goedgekeurde SPC's.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht de in de diverse lidstaten uiteenlopende informatie wetenschappelijk te staven en een onderbouwde gemeenschappelijke formulering voor te stellen, vooral met betrekking tot de dagelijkse behandelingsdoses.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zocord in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.2 (Dosering):

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering gaat van 5-80 mg/dag, oraal toegediend als eenmalige avonddosis. Eventuele dosisaanpassingen mogen gemaakt worden met tussenpozen van minstens 4 weken, tot een maximum van 80 mg/dag, toegediend als eenmalige avonddosis. De dosis van 80 mg wordt slechts aanbevolen voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico van cardiovasculaire complicaties.

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet, en moet dit dieet blijven volgen tijdens de behandeling met < Zocord >. De gebruikelijke startdosering is 10-20 mg/dag toegediend als eenmalige avonddosis. Patiënten die een grote daling in LDL-c moeten bereiken (meer dan 45 %) kunnen beginnen met 20-40 mg/dag toegediend als eenmalige avonddosis. Eventuele dosisaanpassingen moeten aangebracht worden zoals boven gespecificeerd.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Steunend op de resultaten van een gecontroleerde klinische studie, is de aanbevolen dosering voor < Zocord > 40 mg/dag 's avonds of 80 mg/dag in 3 afzonderlijke doses van 20 mg, 20 mg, en een avonddosis van 40 mg. < Zocord > moet worden gebruikt als toevoeging aan andere lipideverlagende behandelingen (bv., LDL aferese) bij deze patiënten of als zulke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Cardiovasculaire preventie

De gebruikelijke dosis < Zocord > is 20 tot 40 mg/dag toegediend als eenmalige avonddosis bij patiënten met een hoog risico van coronaire hartziekte (CHD, met of zonder hyperlipidemie). De medicatie kan gelijktijdig met dieet en lichaamsvoefening worden opgestart. Eventuele dosisaanpassingen moeten aangebracht worden zoals boven gespecificeerd.

Gelijktijdige therapie

< Zocord > is alleen of in combinatie met galzuurbindende middelen werkzaam. De medicatie moet ofwel > 2 uur vóór of > 4 uur na toediening van een galzuurbindend middel worden toegediend.

Bij patiënten die cyclosporine, gemfibrozil, andere fibraten (behalve fenofibraat) of lipideverlagend doses (≥ 1 g/dag) niacine innemen gelijktijdig met < Zocord >, mag de dosis van < Zocord > niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron of verapamil innemen gelijk met < Zocord >, mag de dosis van < Zocord > niet hoger liggen dan 20 mg/dag. (Zie paragrafen 4.4 en 4.5.)

Dosering bij nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/min), moeten doseringen boven 10 mg/dag zorgvuldig afgewogen worden en als ze noodzakelijk worden geacht, moeten ze voorzichtig worden toegediend.

Gebruik bij bejaarden

De dosis hoeft niet aangepast te worden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

De werkzaamheid en veiligheid van gebruik bij kinderen werd nog niet bestudeerd. Daarom is < Zocord > niet aanbevolen voor pediatrisch gebruik.

Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Paragraaf 4.3 Contra-indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de tekst van de contra-indicaties grote verschillen toonde tussen lidstaten onderling, vooral met betrekking tot het gebruik bij patiënten met:

- porfyrie,
- myopathie,
- gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die interageren met simvastatine,
- biliaire cirrose,
- secundaire hypercholesterolemie (hypothyroïdie, nefrotisch syndroom).

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zocord in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.3 (Contra-indicaties). De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden:

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor simvastatine of één van de hulpstoffen
- Actieve leveraandoening of onverklaarbare aanhoudende verhoging van serumtransaminasen
- Zwangerschap en borstvoeding (zie paragraaf 4.6)
- Gelijktijdige toediening van krachtige remmers van CYP3A4 (bv. itraconazol, ketoconazol, HIV protease-inhibitoren, erythromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie paragraaf 4.5).

Paragraaf 4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Zocord in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering voor de geharmoniseerde paragraaf 4.4 (Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik) (Zie bijlage III). De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden.

Alle andere rubrieken van de SPC werden geharmoniseerd als gevolg van de verwijzingsprocedures (met uitzondering van de administratieve kwesties; zie hieronder).

Als laatste punt heeft het CPMP overwogen dat alle leveringsvormen nuttig kunnen zijn voor de behandeling van patiënten in de goedgekeurde indicaties.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken als doel had,
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CPMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken wordt uiteengezet in bijlage III van het advies van het CPMP voor Zocord en aanverwante namen (zie bijlage I). De bij het begin van de verwijzing vastgestelde verschillen zijn opgelost.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA: DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

>< Zocord > 5 mg, filmomhulde tabletten.
< Zocord >10 mg, filmomhulde tabletten.
< Zocord > 20 mg, filmomhulde tabletten.
< Zocord > 40 mg, filmomhulde tabletten.
< Zocord >80 mg, filmomhulde tabletten.

[Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 10 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 20 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 40 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 80 mg simvastatine.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

[“<Kleur>-kleurige, <vorm>-vormige filmomhulde tablet met <omschrijving tablet aan beide zijden> met <sterkte> mg simvastatine.”]

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals lichaamsbeweging, afvallen) onvoldoende zijn.

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie als aanvulling op dieet en andere lipideverlagende behandelingen (b.v. LDL-aferese) of als dergelijke behandelingen niet passend zijn.

Cardiovasculaire preventie

Vermindering van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met manifest atherosclerotisch cardiovasculair lijden of diabetes mellitus, met een normaal of een verhoogd cholesterol, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren en andere cardioprotectieve therapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het doseringsbereik is 5 - 80 mg/dag, oraal als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis worden aangepast met intervallen van niet minder dan 4 weken, tot maximaal 80 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. De dosis 80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en hoog risico op cardiovasculaire complicaties.

Hypercholesterolemie

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden geplaatst en moet tijdens behandeling met < Zocord > met dit dieet doorgaan. De gebruikelijke aanvangsdosering is 10 - 20 mg/dag als eenmalige dosis in de avond. Patiënten bij wie het LDL-C sterk moet worden verlaagd (meer dan 45 %) kunnen als aanvangsdosering 20 - 40 mg/dag krijgen, als eenmalige dosis in de avond. Waar nodig moet de dosis volgens de bovenbeschreven richtlijn worden aangepast.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Op grond van de resultaten van een gecontroleerd klinisch onderzoek is de aanbevolen dosering < Zocord > 40 mg/dag in de avond of 80 mg/dag in 3 gedeelde doses van 20 mg, 20 mg en een avonddosis van 40 mg. Bij deze patiënten moet < Zocord > worden toegepast als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bijv. LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Cardiovasculaire preventie

De gebruikelijke dosering van < Zocord > is 20 - 40 mg/dag als eenmalige dosis in de avond bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekten (CHZ, met of zonder hyperlipidemie). Medicamenteuze therapie kan gelijktijdig met dieet en lichaamsbeweging worden ingesteld. Waar nodig moet de dosering volgens de bovenbeschreven richtlijnen worden aangepast.

Gelijktijdige therapie

< Zocord > is effectief alleen of in combinatie met galzuurbindende harsen. Toediening moet hetzij >2 uur voor of >4 uur na toediening van een galzuurbindende hars plaatsvinden.

Bij patiënten die cyclosporine, gemfibrozil, andere fibraten (behalve fenofibraat) of lipideverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine samen met < Zocord > gebruiken, mag de dosis < Zocord > niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Bij patiënten die amiodaron of verapamil gelijktijdig met < Zocord > gebruiken, mag de dosis < Zocord > niet hoger zijn 20 mg/dag. (Zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Dosering bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie zou het niet nodig moeten zijn de dosering aan te passen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) moeten doseringen boven 10 mg/dag zorgvuldig worden overwogen en, waar dat nodig wordt geacht, voorzichtig worden toegediend.

Gebruik bij ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

De werkzaamheid en veiligheid van gebruik bij kinderen is niet vastgesteld. Daarom wordt < ZOCORD > niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor simvastatine of een van de bestanddelen.
- Actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/rabdomyolyse

Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase, veroorzaakt simvastatine soms myopathie, wat zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of

-zwakte met een creatinekinase (CK) van meer dan tienmaal de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms verschijnt de myopathie in de vorm van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, in zeer zeldzame gevallen met fatale afloop. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is de kans op myopathie verhoogd.

De kans op myopathie/rabdomyolyse is dosisafhankelijk. De incidentie in klinisch onderzoek, waarbij patiënten zorgvuldig werden gecontroleerd en geneesmiddelen die interactie vertoonden werden uitgesloten, was ongeveer 0,03% bij 20 mg, 0,08% bij 40 mg en 0,4% bij 80 mg.

Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware inspanning of in de aanwezigheid van een plausibele andere oorzaak van de CK-verhoging omdat het dan moeilijk is de waarde te interpreteren. Als het CK bij baseline significant is verhoogd ($>5 \times \text{ULN}$), moet de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór behandeling

Alle patiënten die op simvastatine worden ingesteld of van wie de dosis simvastatine wordt verhoogd, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en worden gezegd om onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte direct te melden.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. Om een referentiebaselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen het CK vóór instelling van de behandeling worden gemeten:

- ouderen (leeftijd > 70 jaar)
- nierfunctiestoornis
- onbehandelde hypothyroïdie
- eigen of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- overmatig alcoholgebruik.

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden overwogen in relatie tot het mogelijke voordeel en klinische controle wordt aanbevolen. Als een patiënt eerder op een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met een andere vertegenwoordiger van die klasse altijd voorzichtig worden ingesteld. Als het CK significant ten opzichte van de baseline is verhoogd ($>5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling niet worden ingesteld.

Tijdens behandeling

Als er bij een patiënt die met een statine wordt behandeld spierpijn, -zwakte of -kramp optreedt moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden zonder zware lichamelijke inspanning significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK $< 5 \times \text{ULN}$ is, kan stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als myopathie om een andere reden wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de symptomen verdwijnen en het CK normaliseert, kan hernieuwde toediening van de statine of instelling van een andere statine in de laagste dosis worden overwogen, met zorgvuldige controle.

Enkele dagen voor electieve ingrijpende chirurgie of als een andere medische of chirurgische omstandigheid dat noodzakelijk maakt, moet de behandeling met simvastatine tijdelijk worden stopgezet.

Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van de geneesmiddelinteracties te verminderen (zie ook rubriek 4.5)

De kans op myopathie en rabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van simvastatine en krachtige remmers van CYP3A4 (zoals itraconazol, ketoconazol, erytromycine,

claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers, nefazodon), en ook gemfibrozil en cyclosporine (zie rubriek 4.2).

De kans op myopathie en rhabdomyolyse is ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere fibraten, lipideverlagende doses (≥ 1 gram/dag) niacine of bij gelijktijdig gebruik van amiodaron of verapamil met hogere doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Bij gebruik van diltiazem in combinatie met simvastatine 80 mg is het risico ook enigszins verhoogd.

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van simvastatine met itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodongefcontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Als behandeling met itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine of telitromycine niet te vermijden is, moet de therapie met simvastatine tijdens die behandeling worden opgeschort. Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: cyclosporine, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap en simvastatine moet worden vermeden.

De dosis simvastatine mag niet hoger dan 10 mg/dag zijn bij patiënten die daarnaast behandeld worden met cyclosporine, gemfibrozil of lipideverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine. Gelijktijdig gebruik van simvastatine en gemfibrozil moet worden vermeden, tenzij de voordelen waarschijnlijk opwegen tegen het verhoogde risico van deze geneesmiddelcombinatie. De voordelen van gelijktijdig gebruik van simvastatine 10 mg/dag met andere fibraten (behalve fenofibraat), niacine of cyclosporine moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de potentiële risico's van deze combinaties. (Zie rubrieken 4.2 en 4.5.)

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van fenofibraat met simvastatine, omdat beide middelen in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van simvastatine in doses hoger dan 20 mg/dag met amiodaron of verapamil moet worden vermeden tenzij het klinisch voordeel waarschijnlijk tegen de verhoogde kans van myopathie opweegt (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Invloed op de lever

In klinisch onderzoek zijn aanhoudende verhogingen (tot $3 > x$ ULN) van de serumtransaminasen opgetreden bij enkele volwassen patiënten die simvastatine kregen. Als de toediening van simvastatine bij deze patiënten werd onderbroken of stopgezet, daalden de serumaminotransferasen meestal langzaam naar het niveau van voor de behandeling.

Het wordt aanbevolen vóór instelling van de behandeling de leverfunctie te controleren, en daarna als dat klinisch aangewezen is. Bij patiënten bij wie de dosis naar 80 mg wordt verhoogd moet vóór de verhoging, drie maanden na de verhoging naar de dosis 80 mg, en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste jaar van de behandeling een aanvullende controle worden verricht. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten wier serumaminotransferasen stijgen en bij deze patiënten dienen de bepalingen direct te worden herhaald en daarna vaker te worden uitgevoerd. Als de serumaminotransferasewaarden progressie blijken te vertonen, vooral als ze tot meer dan drie keer de normale bovengrens overstijgen en aanhouden, moet de toediening van simvastatine worden gestaakt.

Men dient terughoudend te zijn bij toepassing van het middel bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren.

Net als met andere lipideverlagende middelen zijn na therapie met simvastatine matige ($< 3x$ ULN) verhogingen van de serumtransaminasen gemeld. Deze veranderingen verschenen kort na instelling van de behandeling met simvastatine, waren vaak van voorbijgaande aard, gingen niet gepaard met verschijnselen, en de behandeling hoefde niet te worden onderbroken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipideverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken

De kans op myopathie, waaronder rabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening met fibraten en niacine (nicotinezuur) (≥ 1 g/dag) verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie onder *Farmacokinetische interacties* en de rubrieken 4.2 en 4.4). Als simvastatine en fenofibraat gelijktijdig worden toegediend, zijn er geen aanwijzingen dat de kans op myopathie hoger is dan de som van de risico's van de middelen afzonderlijk. Voor andere fibraten zijn geen adequate farmacovigilantie- en farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op simvastatine

Interacties in samenhang met CYP3A4

Simvastatine is een substraat van cytochroom-P450 - 3A4. Krachtige remmers van cytochroom-P450 - 3A4 verhogen de kans op myopathie en rabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn ondermeer itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers en nefazodon. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve bèta-hydroxyzuurmetaboliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Daarom is gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon gecontra-indiceerd. Als behandeling met itraconazol, ketoconazol, erytromycine, claritromycine of telitromycine niet te vermijden is, moet therapie met simvastatine tijdens de behandeling worden opgeschort. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het combineren van simvastatine met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: cyclosporine, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Cyclosporine

Bij gelijktijdige toediening met cyclosporine is de kans op myopathie/rabdomyolyse verhoogd, vooral bij hogere doses simvastatine (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met cyclosporine worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/dag. Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, verhoogt cyclosporine de AUC van simvastatinezuur, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4.

Gemfibrozil

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amiodaron en verapamil

Bij gelijktijdige toediening van amiodaron of verapamil met hogere doses simvastatine is de kans op myopathie en rabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.4). In een nog lopend klinisch onderzoek is myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen.

Bij analyse van de beschikbare klinische studies bleek de incidentie van myopathie bij patiënten die simvastatine 40 mg of 80 mg en verapamil kregen, ongeveer 1% te zijn. In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening met verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met amiodaron of verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 20 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans op myopathie en rabdomyolyse.

Diltiazem

Bij analyse van de beschikbare klinische studies bleek de incidentie van myopathie bij patiënten die simvastatine 80 mg en diltiazem kregen 1% te zijn. Het risico op myopathie bij patiënten die simvastatine 40 mg gebruikten werd door gelijktijdige toediening van diltiazem niet verhoogd (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 40 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans op myopathie en rhabdomyolyse.

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt cytochroom-P450 - 3A4. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 7. Gebruik van 240 ml grapefruitsap 's ochtend en simvastatine 's avonds leidde ook tot een verhoging met een factor 1,9. Daarom moet gebruik van grapefruitsap tijdens behandeling met simvastatine worden vermeden.

Orale anticoagulantia

In twee klinische studies, één bij gezonde vrijwilligers en de andere bij hypercholesterolemiepatiënten, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd gemeld als International Normalized Ratio (INR), nam vanaf een baseline van 1,7 toe naar 1,8, en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogd INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruikten moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat simvastatine wordt ingesteld; in de beginfase van de therapie moet dit vaak genoeg worden herhaald om vast te kunnen stellen dat de protrombinetijd niet in belangrijke mate veranderd is. Zodra een stabiele protrombinetijd vastgesteld is, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarine-anticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis simvastatine wordt veranderd of stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloeding of met verandering van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

Effect van simvastatine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Simvastatine heeft geen remmend effect op cytochroom-P450 - 3A4. Daarom zal simvastatine naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die via cytochroom-P450 - 3A4 worden gemetaboliseerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

< Zocord > is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine verricht. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uterine blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Maar bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan < Zocord > of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer had plaatsgevonden, was de incidentie van aangeboren afwijkingen vergelijkbaar met die in de algemene populatie. Dit aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een verhoging van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie met een factor 2,5 of meer uit te sluiten.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de incidentie van aangeboren afwijkingen bij nakomelingen van patiënten die < Zocord > of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer hebben gebruikt, afwijkt van die in de algemene populatie, kan behandeling van de moeder met < Zocord > bij de foetus een verlaging geven van de concentratie mevalonaat, dat een precursor is van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en staken van de toediening van de lipideverlagende middelen tijdens de zwangerschap heeft waarschijnlijk weinig invloed op het resultaat van langdurige behandeling van een primaire hypercholesterolemie. Daarom moet < Zocord

> niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met < Zocord > moet worden opgeschort voor zolang de zwangerschap duurt of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is. (Zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of simvastatine of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden en gezien de kans op ernstige bijwerkingen, moeten vrouwen die < Zocord > gebruiken hun kinderen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

< Zocord > heeft niet of nauwelijks invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men moet er bij het autorijden of bedienen van machines rekening mee houden dat in post-marketingonderzoek duizeligheid zelden gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de volgende bijwerkingen, die tijdens klinisch onderzoek en/of sinds de introductie van het product gemeld zijn, zijn gecategoriseerd op grond van een beoordeling van de incidentie in grootschalige, langdurige, placebogecontroleerde, klinische studies waaronder HPS en 4S met 20.536 respectievelijk 4.444 patiënten (zie rubriek 5.1). Voor HPS werden alleen de ernstige bijwerkingen geregistreerd en ook myalgie, verhoging van serumtransaminasen en -CK. Voor 4S werden alle ondergenoemde bijwerkingen geregistreerd. Als de incidentie met simvastatine minder dan of ongeveer gelijk was aan die met placebo in deze studies, en er waren overeenkomstige spontaan gemelde bijwerkingen met redelijkerwijs een causaal verband, dan werden deze bijwerkingen als “zelden” gecategoriseerd.

In HPS (zie rubriek 5.1) bij 20.536 patiënten, behandeld met 40 mg/dag < Zocord > (n = 10.269) of placebo (n = 10.267) kwam het veiligheidsprofiel van patiënten die met < Zocord > 40 mg werden behandeld overeen met dat van patiënten die gedurende de gemiddeld 5 jaar van het onderzoek met placebo werden behandeld. Het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (4,8 % bij met < Zocord > 40 mg behandelde patiënten versus 5,1% bij patiënten die met placebo werden behandeld). De incidentie van myopathie was bij met 40 mg < Zocord > behandelde patiënten < 0,1 %. Verhoging van de transaminasen (> 3 x ULN bevestigd met een tweede bepaling) trad op bij 0,21 % (n = 21) van de met < Zocord > 40 mg behandelde patiënten tegen 0,09 % (n = 9) van de met placebo behandelde patiënten.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid: Zeer vaak (> 1/10), Vaak ($\geq$ 1/100, < 1/10), Soms ($\geq$ 1/1000, < 1/100), Zelden ($\geq$ 1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000) met inbegrip van geïsoleerde gevallen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: anemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zelden: constipatie, buikpijn, winderigheid, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis/geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: uitslag, pruritus, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen en beenderafwijkingen:

Zelden: myopathie, rabdomyolyse (zie rubriek 4.4), myalgie, spierkramp

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: asthenie

Een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom dat een of meer van de volgende beelden omvat, is zelden gemeld: angio-oedeem, lupus-achtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bezinking, artritis en artralgie, urticaria, fotosensibiliteit, koorts, roodheid in het gelaat, dyspneu en malaise.

Onderzoeken:

Zelden: verhoging van de serumtransaminasen (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase (zie rubriek 4.4 Invloed op de lever), verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd serum-CK (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Tot op heden zijn er een paar gevallen van overdosering gemeld. De maximale ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder restverschijnselen. Er is geen specifieke behandeling van een overdosering. In dergelijke gevallen dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: HMG-CoA-reductaseremmer

ATC-code: C10A A01

Na inname per os, wordt simvastatine, dat een onwerkzaam lacton is, in de lever gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

< Zocord > blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van < Zocord > houdt mogelijk verband met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met als gevolg een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C. Ook het apolipoproteïne B wordt bij behandeling met < Zocord > aanzienlijk verlaagd. Daarnaast geeft < Zocord > een matige verhoging van het HDL-C en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen worden de totaal/HDL-C- en LDL/HDL-C-ratio's verlaagd.

Hoog risico op coronaire hartziekte (CHZ) of bestaande coronaire hartziekte

In de Heart Protection Study (HPS) werden de effecten van therapie met < Zocord > beoordeeld bij 20.536 patiënten (leeftijd 40 - 80 jaar), met of zonder hyperlipidemie, en met coronaire hartziekte, ander occlusief arterieel lijden of diabetes mellitus. In dit onderzoek werden gedurende gemiddeld 5 jaar 10.269 patiënten met < Zocord > 40 mg/dag en 10.267 patiënten met placebo behandeld. Bij baseline hadden 6.793 patiënten (33%) een LDL-C-concentratie onder 116 mg/dL; 5.063 patiënten (25%) hadden een concentratie tussen 116 mg/dL en 135 mg/dL. 8.680 patiënten (42%) hadden een concentratie boven 135mg/dL.

Behandeling met < Zocord > 40 mg/dag gaf in vergelijking met placebo een significante vermindering van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak (1328 [12,9 %] voor met simvastatine behandelde patiënten versus 1507 [14,7 %] voor patiënten die placebo kregen; $p = 0,0003$), dankzij een vermindering van de coronaire sterfte van 18 % (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; reductie

absoluut risico 1,2 %). De vermindering van niet-vasculaire sterfgevallen werd niet statistisch significant. < Zocord > verminderde ook het risico op belangrijke coronaire events (een samengesteld eindpunt van niet-fataal MI of overlijden door CHZ) met 27 % ($p < 0,0001$). < Zocord > verminderde de noodzaak van coronaire revascularisatie-ingrepen (waaronder coronary artery bypass grafting of percutane transluminale angioplastiek) en perifere en andere niet-coronaire revascularisatie-ingrepen met 30% ($p < 0,0001$) respectievelijk 16% ($p = 0,006$). < Zocord > verminderde het risico op beroerte met 25% ($p < 0,0001$), toe te schrijven aan een vermindering van 30% van ischemische beroerte ($p < 0,0001$). Daarnaast verminderde < Zocord > in de subgroep patiënten met diabetes het risico op het optreden van macrovasculaire complicaties, waaronder perifere revascularisatie-ingrepen (chirurgie of angioplastiek), amputatie van onderste ledematen, of zweren aan de benen met 21% ($p = 0,0293$). De proportionele vermindering van de event rate was bij elke onderzochte subgroep patiënten ongeveer gelijk, ook bij die zonder coronarialijden maar die cerebrovasculair of perifeer arterieel lijden hadden, mannen en vrouwen, zij die bij inclusie in de studie ouder of jonger dan 70 jaar waren, aanwezigheid of afwezigheid van hypertensie, en met name ook hen die bij inclusie een lager LDL-cholesterol dan 3,0 mmol/l hadden.

In de Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) werd het effect van behandeling met < Zocord > op de totale mortaliteit beoordeeld bij 4.444 patiënten met CHZ en een totaalcholesterol bij baseline van 5,5 - 8,0 mmol/l. In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek werden patiënten met angina of een eerder doorgemaakt myocardinfarct (MI) behandeld met dieet, standaardzorg, en hetzij < Zocord > 20 - 40 mg/dag ($n = 2,221$) of placebo ($n = 2,223$) gedurende een mediane periode van 5,4 jaar. < Zocord > verminderde het risico op overlijden met 30% (reductie absoluut risico 3,3%). Het risico op overlijden door CHZ werd met 42% (reductie absoluut risico 3,5%) vermindert. < Zocord > verminderde ook het risico op een belangrijke coronaire event (overlijden door CHZ plus in het ziekenhuis geverifieerd en symptoomloos niet-fataal MI) met 34%. Daarnaast gaf < Zocord > een significante vermindering van het risico op fatale plus niet-fatale cerebrovasculaire events (beroerte en TIA's) van 28%. Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor wat betreft niet-cardiovasculaire mortaliteit.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

In onderzoeken waarin de werkzaamheid en veiligheid van simvastatine 10, 20, 40 en 80 mg/dag werden vergeleken bij patiënten met hypercholesterolemie waren de gemiddelde LDL-C-verlagingen resp. 30, 38, 41 en 47%. In onderzoeken bij patiënten met gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie op simvastatine 40 mg en 80 mg waren de mediane verlagingen van de triglyceriden 28 resp. 33% (placebo: 2%), en de gemiddelde HDL-C-verhogingen resp. 13 en 16% (placebo: 3%).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat *in vivo* gemakkelijk gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

Absorptie

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide "first-passeextractie". De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is het belangrijkste aangrijpingspunt van de actieve vorm. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn. De maximale plasmaconcentratie van actieve remmers wordt ongeveer 1 - 2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meermalige doses simvastatine bleek dat er na meermalige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Verdeling

De eiwitbinding van simvastatine en de actieve metaboliet is >95%.

Eliminatie

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5). De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten. Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd binnen 96 uur 13% van de radioactiviteit in de urine en 60% in de feces uitgescheiden. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddellequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden en niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuurmetaboliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur. Gemiddeld werd slechts 0,3% van de intraveneuze dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit van meermalige doses, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologisch mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de fertiliteit, de voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst met hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST