

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Austria	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Finlândia	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Comprimidos	Via oral
França	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Grécia	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Itália	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Espanha	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Comprimidos revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Comprimidos	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Comprimidos	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Comprimidos	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO ZOCORD E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (consultar o Anexo I)

- Questões relativas à qualidade

Não foram identificados problemas significativos referentes à Qualidade.

As informações farmacêuticas do RCM foram harmonizadas, exceptuando as secções que necessitam de ser introduzidas localmente pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado (secção 6).

- Questões relativas à eficácia

As divergências que existiam previamente ao nível dos RCM dos Estados-Membros da UE incluíam:

Secção 4.1 Indicações Terapêuticas

Foi solicitado ao Titular da AIM que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, uma vez que existiam divergências entre as aprovações nacionais relativamente ao uso do Zocord no respeitante ao seguinte:

A prevenção secundária de acontecimentos cardiovasculares foi aprovada em todos os Estados-Membros, Islândia e Noruega. Contudo, o texto (e por conseguinte o significado exacto) da indicação é muito diferente de país para país.

A hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb de Fredrickson) foi aprovada em todos os Estados-Membros, Islândia e Noruega. No entanto, o texto (e por conseguinte o significado exacto) da indicação é muito diferente nos RCM aprovados a nível nacional.

Disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) foi concedida apenas em alguns Estados-Membros.

Hipertrigliceridemia (tipo IV de Fredrickson) foi concedida apenas em alguns Estados-Membros.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica foi concedida como «adjuvante da dieta e outras medidas não dietéticas quando essas medidas tiverem sido inadequadas» em alguns Estados-Membros e, noutros, foi concedida como «adjuvante da dieta e outras medidas não dietéticas quando a dieta e outras medidas não farmacológicas tiverem sido inadequadas».

- **Tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica.**

Foi demonstrado que a sinvastatina reduz tanto as concentrações normais como as elevadas de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). As LDL são formadas a partir de proteínas de densidade muito baixa (VLDL), sendo catabolizadas predominantemente pelo receptor de LDL de alta afinidade. O mecanismo através do qual a sinvastatina reduz as LDL poderá envolver tanto a redução da concentração de colesterol VLDL como a indução do receptor LDL, conduzindo a uma redução da produção e a um aumento do catabolismo do colesterol LDL. Os níveis da apolipoproteína B também sofrem uma redução considerável durante o tratamento com sinvastatina. Para além disso, a sinvastatina aumenta de forma moderada o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e reduz os triglicéridos plasmáticos. Como resultado destas alterações, as razões entre o colesterol total e o colesterol HDL e entre o colesterol LDL e o colesterol HDL são reduzidas.

- **disbetalipoproteinemia**

Uma indicação para a disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson) foi aprovada em 6 Estados-Membros (Áustria, França, Islândia, Irlanda, Países Baixos e Portugal). Esta indicação baseou-se principalmente no estudo 133, um estudo aleatório com dupla ocultação, controlado por placebo, concebido para avaliar a eficácia da sinvastatina em doentes com hiperlipidemia combinada (níveis elevados de colesterol e triglicéridos). Esta condição inclui várias doenças, tais como a hiperlipidemia combinada familiar, outras síndromes poligénicas pouco caracterizados e disbetalipoproteinemia.

O estudo incluiu homens e mulheres com idades compreendidas entre os 21 e os 70 anos com hiperlipidemia combinada definida como níveis de colesterol LDL superiores a 130 mg/dl e de triglicéridos entre os 300 e os 700 mg/dl nas semanas -4 e -2. Os doentes com diabetes mellitus de tipo 2 foram considerados elegíveis para participar desde que a hemoglobina A_{1C} na semana -4 não fosse $\leq 10\%$.

Cento e trinta doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo tratamento com doses de 80 mg de sinvastatina, 40 mg de sinvastatina ou placebo. O principal objectivo foi determinar a eficácia na redução do colesterol LDL da administração de 80 mg/dia de sinvastatina juntamente com a dieta e de 40 mg/dia de sinvastatina juntamente com a dieta em relação à administração de dieta e placebo em doentes com hiperlipidemia combinada ao fim de um período de tratamento de 6 semanas.

Os objectivos secundários foram: avaliar em doentes com hiperlipidemia combinada tratados durante 6 semanas: (1) os efeitos de 80 mg/dia + dieta e 40 mg/dia de sinvastatina + dieta relativamente a dieta + placebo nos níveis de colesterol VLDL, de triglicéridos, de colesterol não HDL e de colesterol HDL; (2) os efeitos de 80 mg/dia de sinvastatina + dieta e de 40 mg/dia de sinvastatina + dieta relativamente a dieta + placebo nos níveis de colesterol LDL, de colesterol VLDL, de triglicéridos e de colesterol não HDL num subgrupo de doentes com hiperlipidemia combinada e diabetes mellitus não dependentes de insulina (NIDDM; diabetes mellitus tipo 2); e (3) a segurança e o nível de tolerância de 80 mg/dia de sinvastatina em doentes com hiperlipidemia combinada.

Relativamente à meta principal (colesterol LDL), foram observadas alterações percentuais dos valores iniciais, dependentes da dose, nos tratamentos com a administração de placebo, com a administração de 40 mg de sinvastatina e com a administração de 80 mg de sinvastatina, tendo o mesmo sucedido relativamente às metas secundárias (colesterol VLDL, triglicéridos, colesterol não HDL, colesterol HDL, apolipoproteína B e apolipoproteína A-I). Num estudo aleatório que incluiu 24 doentes com hiperlipidemia combinada e diabetes mellitus do tipo 2, as alterações em percentagem relativamente aos valores iniciais, dependentes da dose, não diferiram das observadas em doentes não diabéticos.

Concluiu-se de forma retrospectiva que oito doentes sofriam de disbetalipoproteinemia, com base nos elevados níveis de colesterol e de triglicéridos, na presença do genótipo de apolipoproteína E2/2 e numa razão VLDL/triglicéridos $\geq 0,25$. O Titular das Autorizações de Introdução no Mercado apresenta dados de 7 doentes (aleatoriamente divididos por três grupos) e afirma que um efeito importante e significativo da sinvastatina foi detectado para todas as variáveis consideradas, excepto a relativa ao colesterol HDL (ver tabela 1).

Tabela 1. Alteração percentual (%) da mediana (IC 95%)

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

Um estudo aberto conduzido por Stuyt *et al.* incluiu 12 doentes com disbetalipoproteinemia familiar. Após um período de três semanas a receber placebo, os doentes foram tratados com doses crescentes de sinvastatina (10 mg duas vezes ao dia, 20 mg duas vezes ao dia e 40 mg duas vezes ao dia) num período de seis semanas. Com a dose de 80 mg, o nível médio de colesterol sérico desceu de $12,30 \pm 4,96$ para $5,29 \pm 1,24$ mmol/l (redução média de 54%) e o nível médio de triglicéridos séricos desceu de $8,77 \pm 7,16$ para $3,61 \pm 1,33$ mmol/l (-48%); este facto deveu-se a uma redução nos lípidos VLDL e LDL. Verificou-se uma redução na razão entre o colesterol VLDL e os triglicéridos séricos e nas apolipoproteínas B e E, o que sugere uma redução na quantidade remanescente de partículas aterogénicas na circulação.

O estudo levado a cabo por Feussner *et al.* incluiu 19 doentes com disbetalipoproteinemia que receberam sinvastatina (20 ou 40 mg por dia) em tratamento isolado ou em associação com genfibrozil (450 mg por dia) durante um estudo de 30 semanas realizado em doentes externos.

Com a dose de 20 mg (n=19), o nível médio de colesterol plasmático teve uma redução de 39,3% ($p < 0,05$) e o nível médio de triglicéridos plasmáticos desceu cerca de 41,8% (ns); ocorreu uma redução de 44,8% (ns) nos níveis de colesterol VLDL, uma redução de 36,5% ($p < 0,01$) nos níveis de colesterol LDL e um aumento de cerca de 18,1% nos níveis de colesterol HDL (ns).

Treze (13) doentes foram tratados com 40 mg de sinvastatina por dia. Este regime de tratamento resultou numa redução significativa de 22,3% ($p < 0,01$) no nível de colesterol LDL. Administrou-se uma terapia farmacológica combinada de sinvastatina (40 mg/dia) e genfibrozil (450 mg/dia) a seis doentes que permaneceram com hiperlipidemia durante a monoterapia. Quando comparada com os resultados da monoterapia com sinvastatina, a adição de genfibrozil reduziu em 14,9% as concentrações plasmáticas de colesterol total, em 23,5% o colesterol VLDL e em 17,1% os triglicéridos, apesar de este facto não ser estatisticamente significativo.

Um estudo conduzido por Civeira *et al.* comparou os efeitos do genfibrozil (1200 mg/dia) e da sinvastatina (20 mg/dia) sobre os lípidos, apolipoproteína AI, apolipoproteína B e apolipoproteína E, e sobre os lípidos e o teor de apolipoproteína B nas VLDL, lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), LDL e HDL em 10 doentes com hiperlipoproteinemia tipo III, num estudo aleatório, com dupla ocultação e controlado com placebo.

Os níveis de colesterol total, colesterol VLDL, colesterol IDL e de apolipoproteína B reduziram-se com ambos os fármacos. Foram obtidas reduções mais significativas nos triglicéridos ($109 \pm 28,2$ mg/dl, $p = 0,005$), no colesterol VLDL ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, $p = 0,05$) e nos triglicéridos VLDL ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, $p = 0,003$) com a administração de genfibrozil do que com a administração de sinvastatina. A redução de colesterol LDL foi mais eficaz com a sinvastatina do que com o genfibrozil ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, $p = 0,03$). Os níveis de colesterol HDL após a administração de genfibrozil foram $5,71 \pm 2,37$ mg/dl mais elevados do que depois da administração de sinvastatina.

• Hipertrigliceridemia

Uma indicação para hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) foi concedida por 4 Estados-Membros (Áustria, Alemanha, Islândia e Portugal). Esta indicação baseou-se principalmente no estudo 145, um ensaio multicêntrico, com distribuição aleatória, dupla ocultação, com 4 grupos paralelos, controlado por placebo. Antes da selecção aleatória, foi levado a cabo um período inicial de 4 semanas com a administração de placebo e de dieta. Os doentes elegíveis foram aleatoriamente seleccionados para receberem 1 de 4 tratamentos (relação 1:1:1:1); placebo, 20, 40 ou 80 mg de sinvastatina.

O estudo incluiu homens e mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 70 anos com valores médios de triglicéridos entre os 300 e os 900 mg/dl nas semanas -4 e -1; o valor mais baixo dos valores de triglicéridos individuais teria de ser $\geq 70\%$ do valor mais elevado que, por sua vez, teria de ser de ≤ 900 mg/dl.

Um subgrupo de 116 doentes com hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) foi identificado através dos seguintes critérios: nível basal de colesterol LDL < 130 mg/dl, uma vez que todos os doentes neste estudo tinham níveis basais de triglicéridos > 200 mg/dl.

O objectivo principal foi a avaliação da resposta na redução de triglicéridos em doentes com hipertrigliceridemia entre o tratamento com placebo e doses de 20, 40 e 80 mg de sinvastatina, após um período de tratamento de 6 semanas.

O objectivo secundário foi avaliar em doentes com hipertrigliceridemia tratados durante 6 semanas com sinvastatina: (1) a eficácia na redução de triglicéridos de doses de 20, 40 ou 80 mg/dia; (2) o efeito dos níveis basais de triglicéridos sobre a eficácia da redução de triglicéridos; (3) os efeitos de doses de 20, 40 ou 80 mg/dia de sinvastatina sobre os níveis de colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol não HDL, colesterol HDL, apolipoproteínas (apos) B, A-I, E, C-III e fibrinogénio; (4) os efeitos de doses de 20, 40 ou 80 mg/dia de sinvastatina sobre o metabolismo das restantes lipoproteínas; e (5) o nível de tolerância de sinvastatina em doses de 20, 40 ou 80 mg/dia.

Resultados em termos de eficácia: Relativamente à meta principal, aos triglicéridos, às metas secundárias, colesterol LDL, apo B, colesterol HDL, colesterol não HDL e colesterol VLDL, os testes de tendência foram significativos na resposta ao placebo, 20 mg de sinvastatina, 40 mg de sinvastatina e 80 mg de sinvastatina.

No subgrupo de doentes com hipertrigliceridemia isolada, foram observadas alterações percentuais na mediana de $-13,3$ $-20,7$, $-20,6$ e $-33,0\%$ relativamente aos grupos placebo e de tratamento com 20, 40 e 80 mg de sinvastatina (ver Tabela 3). O teste de tendência foi significativo na resposta dos triglicéridos, no intervalo das doses desde o placebo até à dose de 80 mg de sinvastatina ($p=0,001$). O efeito do tratamento na resposta de redução dos triglicéridos foi significativo entre o placebo e o tratamento com 40 mg de sinvastatina ($p=0,041$). Não se observou uma diferença significativa entre o placebo e o tratamento com 20 mg de sinvastatina ($p>0,100$). Os níveis de colesterol total, colesterol LDL e apolipoproteína B foram significativamente reduzidos.

Tabela 2. Alteração percentual da média¹/mediana² em relação aos níveis basais

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

Nenhum doente sofreu qualquer aumento nos níveis de ALT e/ou de AST >3 X LSN. Um doente do grupo de tratamento com 40 mg de sinvastatina sofreu um aumento de creatinaquinase (CK) >5 x LSN durante o estudo, apesar de o facto não ter sido considerado um efeito nocivo (EN) pelo investigador. Não se verificaram evidências da elevação da tendência para a incidência de CK >5 x LSN com doses crescentes, desde o placebo até ao tratamento com uma dose de 80 mg de sinvastatina. Não foi observada miopatia ou aumento de CK >10 x LSN durante o estudo.

De acordo com o painel de peritos III do NCEP, quando os níveis de colesterol LDL não são significativamente elevados, habitualmente ainda é possível atingir o objectivo do colesterol não HDL usando um fármaco de redução de triglicéridos. Entre estes, o ácido nicotínico é normalmente o mais eficaz, uma vez que reduz os triglicéridos em 30-50 por cento sem provocar normalmente um aumento recíproco no colesterol LDL e, simultaneamente, o ácido nicotínico aumenta ainda as concentrações de colesterol HDL em 20-30 por cento. Em doentes com contra-indicações relativamente ao uso do ácido nicotínico, ou em doentes que não toleram muito bem este fármaco, os derivados de ácido fibríco reduzem os triglicéridos em 40-60% e provocam um aumento de 15-25 por cento nas concentrações de colesterol HDL. Apesar de tudo, os fibratos aumentam frequentemente os níveis de colesterol LDL em 5-30 por cento. Este aumento recíproco no colesterol LDL significa geralmente que os fibratos em monoterapia não reduzem o nível de colesterol não HDL.

O estudo 145 demonstra que a sinvastatina atinge reduções de triglicéridos mas que estas são inferiores (-20,6 e -33 para 40 mg e 80 mg de sinvastatina respectivamente) às verificadas para o ácido nicotínico ou derivados de ácido fibríco. Uma vez que a sinvastatina não é um fármaco de redução de triglicéridos forte, deve ser considerado como uma terapia farmacológica de segunda linha. Adicionalmente, o estudo 145 tem algumas deficiências metodológicas, por exemplo, a falta de um grupo controlado tratado com ácido nicotínico e um pequeno número de doentes incluído com hipercolesterolemia isolada.

- hipercolesterolemia familiar homozigótica

Uma indicação do Zocord para o tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica (FH) foi concedida por 11 Estados-Membros (Áustria, Bélgica, Luxemburgo, França, Grécia, Reino Unido, Países Baixos, Portugal, Espanha e Islândia.). Esta indicação baseia-se no Estudo 114, um estudo paralelo não multicêntrico, em dupla ocultação, com 2 períodos, com o aumento das doses para avaliar a eficácia e a segurança da administração de sinvastatina em doses elevadas (80 e 160 mg) em doentes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.

Neste estudo, 12 doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram aleatoriamente seleccionados para a administração de 40 mg de sinvastatina em dose única ou 80 mg/dia (em 3 doses), após uma fase de 4 semanas com administração de placebo e dieta. Foram aleatoriamente seleccionados oito doentes para a dose de 80 mg/dia e 4 doentes para a dose de 40 mg/dia de sinvastatina. Após 9 semanas de tratamento, a dose dos doentes que receberam inicialmente 80 mg/dia

de sinvastatina foi aumentada para 160 mg/dia (repartida por 3 tomas) durante um período adicional de 9 semanas, enquanto que os doentes do grupo que recebia 40 mg de sinvastatina à noite passaram a receber os mesmos 40 mg repartidos por 3 tomas.

O principal objectivo foi avaliar a eficácia da sinvastatina na redução no colesterol LDL, em doses de 80 e 160 mg/dia em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. O objectivo secundário foi determinar o perfil de segurança a curto prazo da sinvastatina em doses de 80 e 160 mg/dia nesta população de doentes.

A hipercolesterolemia familiar homozigótica foi definida por um nível de colesterol LDL ≥ 500 mg/dl e pela presença de pelo menos 2 dos seguintes sinais: xantoma tendíneo, ambos os progenitores com um diagnóstico de hipercolesterolemia familiar ou um genótipo do receptor de LDL indicando a presença de uma mutação em ambos os genes do receptor de LDL. Foram seleccionados doze doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 40 anos.

No que diz respeito à eficácia, determinaram-se os níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, Lp(a) e apolipoproteínas B e E. Efetuou-se a avaliação clínica e laboratorial de efeitos nocivos (ENs), dos sinais vitais e realizaram-se testes laboratoriais rotineiros de segurança. Executaram-se análises com limites predefinidos de alterações em relação aos seguintes valores laboratoriais: fosfatase alcalina, bilirrubina total, hematócrito, hemoglobina, neutrófilos, contagem de plaquetas, creatinina sérica, glucose sérica, ácido úrico sérico e fórmula leucocitária do sangue.

Observou-se uma alteração média do valor inicial de -24,6 e -30,6% do colesterol LDL, uma alteração média de -23,0% e -28,8% do colesterol total e uma alteração média de +7,4% e +4,7% respectivamente para as doses de 80 mg e 160 mg (ver Tabela 3).

Tabela 3. Alteração percentual média (%) em relação ao valor inicial (DP)

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

Não foi observado qualquer caso de miopatia ou efeito consistente nos níveis médios da CK no grupo do estudo. Relativamente ao fígado, nenhum doente apresentou elevações de ALT ou AST superiores a 3 vezes o LSN.

Apesar do pequeno número de doentes incluídos neste estudo, o Relator considera que esta indicação poderá ser aceitável já que a hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma condição muito rara e uma doença difícil de tratar porque a expressão da actividade do receptor LDL é muito baixa ou nula, sendo os doentes, por isso, resistentes aos efeitos de dietas terapêuticas e à maior parte dos fármacos de redução do colesterol. A terapia actualmente aceite é composta por formas modificadas de plasmáfereze que remove selectivamente VLDL e LDL do plasma.

- **Prevenção primária e secundária de acontecimentos cardiovasculares**

A indicação de prevenção secundária foi inicialmente baseada no estudo 4S, concebido para avaliar o efeito da redução do colesterol com sinvastatina sobre a taxa de mortalidade e morbilidade de doentes com doença cardíaca coronária (DCC). 4 444 doentes com angina pectoris ou uma história de enfarte do miocárdio e hipercolesterolemia sujeitos a uma dieta de redução de lípidos foram aleatoriamente seleccionados para um tratamento em dupla ocultação com sinvastatina ou placebo e acompanhados durante um período médio de 5,4 anos. O estudo investigou a) o efeito da sinvastatina sobre a taxa de

mortalidade, b) o efeito da sinvastatina sobre a ocorrência de acontecimentos coronários *major* e c) o efeito da sinvastatina sobre a ocorrência de qualquer evento coronário.

Tratou-se de um estudo alargado, bem conduzido ao longo de muitos anos e que fornece dados suficientes de promoção dos benefícios da sinvastatina na redução de acontecimentos clínicos na prevenção secundária na população com hipercolesterolemia.

Outro estudo mais recente, o *Heart Protection Study* (HPS), apoia a indicação de prevenção primária. O objectivo deste ensaio clínico, que incluiu mais de 20 000 participantes com idades compreendidas entre os 40 e os 80 anos, foi estabelecer se a terapia com estatinas beneficia as pessoas com risco elevado de doença cardiovascular (DCV) mas que apresentam níveis médios a baixos de colesterol total e colesterol LDL.

Os doentes com risco elevado (definidos como os doentes com uma história de doença coronária cardíaca, diabetes, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica) foram tratados com sinvastatina (40 mg diários), vitaminas antioxidantes (20 mg de beta-caroteno, 250 mg de vitamina C e 600 mg de vitamina E diários) ou placebo, segundo um esquema factorial de 2×2 .

As variáveis principais avaliadas foram a morte por todas as causas, a morte por doença coronária cardíaca e a morte por outras causas. As metas secundárias incluíram o efeito sobre causas de morte especificamente não coronárias, acontecimentos coronários *major*, acontecimentos vasculares *major* e acidentes vasculares cerebrais fatais e não fatais. Outras análises secundárias incluíram os efeitos sobre acontecimentos coronários *major* (ACM) e sobre acontecimentos vasculares *major* (AVM) em diferentes subcategorias de doença prévia e noutras subcategorias principais determinadas no início do estudo.

Neste estudo, foram aleatoriamente seleccionados 20 536 doentes. Aproximadamente dois terços da população de doentes tinha DCC com ou sem doença vascular oclusiva não coronária, diabetes ou hipertensão. Quase 4 000 doentes tinham diabetes sem DCC. Um quarto dos doentes era do sexo feminino e a idade média de toda a população do estudo no início era de 64 anos, tendo 5 806 doentes uma idade igual ou superior a 70 anos.

As vitaminas não provocaram nenhum efeito detectável sobre os resultados clínicos nem afectaram as reduções de risco, que foram semelhantes na presença e na ausência das vitaminas. Por conseguinte, as análises foram realizadas em toda a população.

Meta primária: Num período de 5 anos de seguimento, 12,9% dos doentes em tratamento com sinvastatina e 14,7% dos doentes a receber placebo faleceram ($p=0,0003$). Estes valores são equivalentes a uma redução de risco absoluto de 1,8%. Esta redução pode ser atribuída principalmente a reduções na taxa de mortalidade por doença coronária (redução de risco absoluto de 1,2%) e mortes por outras causas vasculares (redução de risco absoluto de 0,3%).

Metas secundárias: A análise das metas secundárias indica que a sinvastatina estava associada a reduções na incidência de enfarte do miocárdio não fatal (redução de risco absoluto de 2,1%), de acidente vascular cerebral (redução de risco absoluto de 1,4%) e revascularização (redução de risco absoluto de 2,56%).

As reduções de risco observadas com a sinvastatina foram significativas relativamente às metas de comparação secundárias dos AVM e ACM em todos os principais subgrupos predefinidos, incluindo doentes com diabetes, doença vascular periférica ou doença cerebrovascular. Em todos os três subgrupos com doença prévia, o efeito da sinvastatina sobre EVM e ECM foi significativo, com ou sem a inclusão de doentes que também tinham DCC conhecida.

No estudo HPS, os perfis de segurança da sinvastatina e do placebo foram semelhantes. Foi observada uma incidência baixa de miopatia (definida como níveis de creatinaquinase sérica 10 vezes superiores ao limite superior do normal), que ocorreu em apenas 11 doentes tratados com sinvastatina e em seis doentes que receberam placebo. Não existiram preocupações aparentes relativamente à segurança em doentes com baixos níveis iniciais de colesterol LDL (< 3 mmol/l), nos quais os níveis médios de

colesterol LDL durante o ensaio foram de 1,8 mmol/l no grupo tratado com sinvastatina e de 2,7 mmol/l no grupo placebo. A associação entre níveis baixos de colesterol total e um aumento na incidência de hemorragia cerebral observada num estudo (Iso *et al.* 1989) não foi confirmada no HPS.

Todas as indicações acima discutidas são abrangidas pela nova indicação harmonizada adoptada pelo CPMP.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Zocord, o texto seguinte foi considerado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.1:

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

Tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (*e.g.* exercício, redução do peso) seja inadequada.

Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante da dieta e outros tratamentos para redução dos lípidos (*e.g.* aferese das LDL) ou se os tratamentos não forem adequados.

Prevenção cardiovascular

Redução da mortalidade e morbilidade cardiovascular em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica ou diabetes mellitus, com níveis de colesterol normais ou elevados, como adjuvante da correcção de outros factores de risco e de outra terapia cardioprotectora (ver secção 5.1).

Secção 4.2. Posologia e modo de administração

Os Estados-Membros aprovaram doses iniciais e doses diárias diferentes. A dose diária máxima não foi especificada em alguns dos RCM aprovados.

Foi solicitado ao Titular da AIM que fundamentasse cientificamente as informações divergentes existentes nos Estados-Membros e que justificasse uma proposta de redacção de um texto comum, em particular no que diz respeito ao intervalo terapêutico da dose diária.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Zocord, o texto que se segue foi considerado o mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.2 Posologia:

4.2 Posologia e modo de administração

O intervalo posológico é de 5 a 80 mg/dia administrados por via oral, numa dose única, à noite. Ajustes à posologia, quando necessários, deverão ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas, até um máximo de 80 mg/dia administrados numa única dose à noite. A dose de 80 mg só é recomendada em doentes com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares.

Hipercolesterolemia

Deve ser prescrita ao doente uma dieta normal para redução do colesterol, que deverá ser continuada durante o tratamento com < Zocord >. A dose inicial habitual é de 10-20 mg/dia administrados numa dose única à noite. Os doentes que necessitem de uma grande redução no C-LDL (mais de 45 %)

poderão começar com uma dose inicial de 20-40 mg/dia numa dose única à noite. Os ajustes à posologia, quando necessários, deverão ser efectuados tal como especificado acima.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada é de 40 mg/dia de < Zocord > à noite ou 80 mg/dia dividido por 3 administrações, duas diurnas de 20 mg e uma dose de 40 mg à noite. O < Zocord > deve ser utilizado como adjuvante de outros tratamentos para redução dos lípidos (e.g., aférese dos LDL) nestes doentes ou se estes tratamentos não se encontrarem disponíveis.

Prevenção cardiovascular

A dose habitual do < Zocord > é de 20 a 40 mg/dia administrados numa dose única à noite em doentes com risco elevado de doença cardíaca coronária (DCC, com ou sem hiperlipidemia). A terapia farmacológica pode ser iniciada simultaneamente com dieta e exercício. Os ajustes à posologia, quando necessários, deverão ser efectuados tal como anteriormente especificado.

Terapêutica concomitante

O < Zocord > é eficaz em monoterapia ou em associação com sequestrantes de ácidos biliares. A administração deve ser efectuada > 2 horas antes ou > 4 horas depois da administração do sequestrante de ácidos biliares.

Em doentes a receber ciclosporina, genfibrozil, outros fibratos (excepto fenofibrato) ou doses de niacina para redução dos lípidos (≥ 1 g/dia), concomitantemente com < Zocord >, a dose de < Zocord > não deve exceder os 10 mg/dia. Em doentes a receber amiodarona ou verapamil concomitantemente com < Zocord >, a dose de < Zocord > não deve exceder os 20 mg/dia. (Ver secções 4.4 e 4.5.)

Posologia em caso de insuficiência renal

Não deverão ser necessárias quaisquer alterações à posologia em doentes com insuficiência renal moderada.

Em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 ml/min.), dosagens acima das 10 mg/dia deverão ser cuidadosamente consideradas e, se necessário, instituídas com precaução.

Uso em idosos

Não são necessários ajustes à posologia.

Uso em crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança do uso do < Zocord > em crianças não foram comprovadas. Desta forma, o < Zocord > não é recomendado para uso pediátrico.

- Questões relacionadas com a segurança

Secção 4.3 Contra-indicações

Foi solicitado ao Titular da AIM que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, dado que se considerou que o texto relativo às contra-indicações diferia de forma significativa entre os Estados-Membros, em particular no que diz respeito ao uso em doentes com:

- porfíria,
- miopatia,
- uso concomitante de outros medicamentos que interajam com sinvastatina,

- cirrose biliar,
- hipercolesterolemia secundária (hipotiroidismo, síndrome nefrótica).

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e de uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Zocord, o texto que se segue foi considerado o mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.3 Contra-indicações. O texto no RCM harmonizado não é tão diferente dos RCM actualmente aprovados ao ponto de introduzir alterações significativas nas práticas clínicas:

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à sinvastatina ou a qualquer dos excipientes
- Doença hepática activa ou níveis elevados e persistentes inexplicados das transaminases séricas
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).
- Administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (*e.g.* itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (ver secção 4.5).

Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da AIM e de uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Zocord, foi aprovado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização. (Ver Anexo III). O texto no RCM harmonizado não é tão diferente dos RCM actualmente aprovados ao ponto de introduzir alterações significativas nas práticas clínicas.

Todas as outras secções do RCM foram harmonizadas na sequência do procedimento de consulta (exceptuando, consultar adiante; Problemas Administrativos).

Por último, o CPMP considerou que todas as apresentações podem ser úteis para o tratamento de doentes nas indicações aprovadas.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi determinado com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CPMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento se encontra estabelecido no Anexo III do parecer sobre o Zocord e designações associadas (ver Anexo I). As divergências identificadas no início da consulta foram resolvidas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA: ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zocord 5 mg comprimidos revestidos por película.
Zocord 10 mg comprimidos revestidos por película.
Zocord 20 mg comprimidos revestidos por película.
Zocord 40 mg comprimidos revestidos por película.
Zocord 80 mg comprimidos revestidos por película.

[Para ser implementado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 10 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 20 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 40 mg de sinvastatina.
Cada comprimido contém 80 mg de sinvastatina.

Excipientes, ver secção 6.1.

[Para ser implementado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

[“ cor <Cor>, comprimido de forma<forma> com gravação “<descrição da imagem do comprimido em ambas as faces>” contendo <dosagem> mg de sinvastatina.”]

[Para ser implementado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

Tratamento da hipercolesterolemia primária ou da dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (ex. exercício físico, perda de peso) for inadequada.

Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos hipolipemiantes (ex. LDL-aferese) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

Prevenção cardiovascular

Redução da mortalidade e morbilidade cardiovasculares em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica evidente ou com diabetes mellitus, quer tenham níveis de colesterol normais ou aumentados, como adjuvante da correcção de outros factores de risco e de outras terapêuticas cardioprotectoras (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O intervalo posológico é de 5-80 mg/dia administrados por via oral numa dose única à noite. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas, até um máximo de 80 mg/dia administrados em dose única à noite. A dose de 80 mg é apenas recomendada em doentes com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares.

Hipercolesterolemia

O doente deve estar a fazer uma dieta padronizada para a redução do colesterol, e deverá continuar com esta dieta durante o tratamento com <Zocord>. A dose inicial habitual é de 10-20 mg/dia administrados em dose única à noite. Os doentes que necessitem de uma grande redução do C-LDL (mais de 45 %) podem iniciar a terapêutica com 20-40 mg/dia em dose única administrada à noite. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser efectuados da forma anteriormente especificada.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada é de 40 mg/dia de <Zocord> tomado à noite, ou de 80 mg/dia, divididos por 3 administrações, duas diurnas de 20 mg e uma de 40 mg à noite. <Zocord> deve ser usado como um adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (p.ex., LDL-aferese) neste grupo de doentes, ou só por si, quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

Prevenção cardiovascular

A dose habitual de <Zocord> é de 20 a 40 mg/dia, em toma única à noite, nos doentes em elevado risco de doença cardíaca coronária (doença cardíaca coronária com ou sem hiperlipidémia). A terapêutica farmacológica poderá ser iniciada em simultâneo com a dieta e o exercício físico. Os ajustes posológicos, se necessários, devem ser efectuados da forma anteriormente especificada.

Terapêutica concomitante

<Zocord> é eficaz isoladamente ou em associação com sequestrantes dos ácidos biliares. A administração deve ocorrer 2 horas antes ou 4 horas após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares.

Nos doentes a tomar ciclosporina, genfibrozil, outros fibratos (excepto o fenofibrato) ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina concomitantemente com <Zocord>, a dose de <Zocord> não deve exceder 10 mg/dia. Em doentes a tomar amiodarona ou verapamil concomitantemente com <Zocord>, a dose de <Zocord> não deverá exceder 20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Posologia na insuficiência renal

Não deverá ser necessária uma modificação da posologia em doentes com insuficiência renal moderada. Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), as posologias acima de 10 mg/dia deverão ser cuidadosamente consideradas e, se necessário, instituídas com precaução.

Uso nos idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico.

Uso nas crianças e nos adolescentes

A eficácia e segurança da utilização em crianças não foram estabelecidas. Consequentemente, <Zocord> não é recomendado para uso pediátrico.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à sinvastatina ou a qualquer dos excipientes
- Doença hepática activa ou elevações persistentes e sem explicação das transaminases séricas.
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6)

- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Miopatia/Rabdomiólise

A sinvastatina, tal como outros inibidores da redutase da HMG-CoA, provoca ocasionalmente miopatia que se manifesta como dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, elevações de creatinaquinase (CK) mais de dez vezes superiores ao limite superior da normalidade (LSN). Por vezes a miopatia toma a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobínúria, tendo ocorrido muito raramente casos de morte. O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de actividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática.

O risco de miopatia/rabdomiólise depende da dose. Em estudos clínicos, nos quais os doentes foram cuidadosamente monitorizados e foram excluídos alguns dos fármacos que interagem, a incidência foi de aproximadamente 0,03 % com 20 mg, 0,08 % com 40 mg e de 0,4 % com 80 mg.

Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase (CK) não deverá ser medida após o exercício físico vigoroso ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que isto torna difícil a interpretação daqueles valores. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), deverão ser reavaliados após 5 a 7 dias para confirmar os resultados.

Antes do tratamento

Todos os doentes a iniciar terapêutica com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina esteja a ser aumentada, devem ser avisados sobre o risco de miopatia e aconselhados a relatar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação.

A prescrição de sinvastatina deve ser feita com precaução em doentes com factores predisponentes para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser avaliados antes do início da terapêutica com sinvastatina, para estabelecer um valor de referência basal, nas seguintes situações:

- Idosos (idade > 70 anos)
- Disfunção renal
- Hipotireoidismo não controlado
- História pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias
- História prévia de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Abuso de álcool.

Nestas situações, dever-se-á ter em consideração o risco do tratamento em relação ao possível benefício e recomenda-se a monitorização clínica. Se um doente já tiver tido anteriormente uma perturbação muscular com um fibrato ou com uma estatina, o tratamento com um produto diferente dessa classe deverá ser iniciado com precaução. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deverá ser iniciado.

Durante o tratamento

Se ocorrer dor, fraqueza ou câibras musculares durante o tratamento com sinvastatina, os níveis de CK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), na ausência de exercício físico vigoroso, o tratamento deverá ser interrompido. Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, ainda que os níveis de CK sejam $< 5 \times \text{LSN}$, deverá ser considerada a descontinuação do tratamento. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deve ser descontinuado.

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK normalizarem, poderá ser considerada a reintrodução da estatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa desde que seja efectuada uma monitorização cuidadosa.

A terapêutica com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida durante alguns dias antes de grande cirurgia electiva e quando surjam estados médicos ou cirúrgicos graves.

Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interacções medicamentosas (ver também secção 4.5)

O risco de miopatia e rabdomiólise está significativamente aumentado pela utilização concomitante de sinvastatina com inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH, nefazodona), assim como com genfibrozil e ciclosporina (ver secção 4.2).

O risco de miopatia e rabdomiólise está também aumentado pelo uso concomitante de outros fibratos, doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina ou pelo uso concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais elevadas de sinvastatina (ver secções 4.2 e 4.5). Ocorre também um ligeiro aumento do risco quando o diltiazem é usado com sinvastatina 80 mg.

Consequentemente, no que diz respeito aos inibidores do CYP3A4, a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona está contra-indicada (ver secções 4.3 e 4.5). Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina tem que ser interrompida durante o tratamento. Além disso, deve usar-se de precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.5). Deve ser evitada a ingestão concomitante de sumo de toranja e de sinvastatina.

A dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina, genfibrozil ou doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina. A utilização de sinvastatina em associação com genfibrozil deve ser evitada, excepto quando for provável que os benefícios superem os riscos aumentados desta associação medicamentosa. Os benefícios da associação de 10 mg de sinvastatina por dia a outros fibratos (excepto o fenofibrato), niacina ou ciclosporina devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos potenciais destas associações (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve usar-se de precaução ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um destes medicamentos administrados isoladamente pode causar miopatia.

Deve ser evitada a utilização combinada de sinvastatina em doses superiores a 20 mg por dia com amiodarona ou verapamil, excepto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Efeitos hepáticos

Nos estudos clínicos, ocorreram, num número reduzido de doentes adultos tratados com sinvastatina, aumentos persistentes (para $> 3 \times$ LSN) das transaminases séricas. Quando a administração de sinvastatina foi interrompida ou suspensa nestes doentes, os níveis de transaminases baixaram lentamente, de um modo geral, para os níveis anteriores ao tratamento.

Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática antes do início da terapêutica, e posteriormente quando indicado clinicamente. Doentes tratados com uma dose de 80 mg devem fazer um teste adicional antes do início da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 80 mg e periodicamente (por ex. semestralmente) no primeiro ano de tratamento. Deverá ser dada atenção especial aos doentes que registem aumentos dos níveis das transaminases séricas, e, nestes doentes, os doseamentos deverão ser repetidos de imediato, e depois realizados mais frequentemente. Se os níveis

das transaminases séricas mostrarem aumentos progressivos, especialmente se aumentarem para mais de 3 x LSN e forem persistentes, a sinvastatina deverá ser suspensa.

O medicamento deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

Tal como acontece com outros agentes hipolipemiantes, têm sido referidas elevações moderadas das transaminases séricas ($< 3 \times \text{LSN}$) na sequência do tratamento com sinvastatina. Estas alterações surgiram pouco tempo após o início do tratamento com sinvastatina, foram geralmente transitórias, não foram acompanhadas de quaisquer sintomas e não foi necessária a interrupção do tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, está aumentado durante a administração concomitante com fibratos e niacina (ácido nicotínico) ($\geq 1 \text{ g/dia}$). Além disso, existe uma interacção farmacocinética com genfibrozil que resulta num aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina (ver a seguir *Interações farmacocinéticas* e secções 4.2 e 4.4). Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada medicamento. Não estão disponíveis dados adequados de farmacovigilância e farmacocinética para outros fibratos.

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos na sinvastatina

Interações que envolvem o CYP3A4

A sinvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4. Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através do aumento da concentração de actividade inibidora plasmática da redutase da HMG-CoA durante a terapêutica com sinvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH e nefazodona. A administração concomitante de itraconazol resultou num aumento de mais de 10 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina (o metabolito beta-hidróxiácido activo). A telitromicina causou um aumento de 11 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina.

Consequentemente, está contra-indicada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease do VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina deverá ser interrompida durante o tratamento. Deve usar-se de precaução quando se associa a sinvastatina com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.4).

Ciclosporina

O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de ciclosporina, particularmente com doses mais elevadas de sinvastatina (ver secções 4.2 e 4.4). Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina. Apesar do mecanismo não ser totalmente compreendido, a ciclosporina aumenta a AUC do ácido da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4.

Genfibrozil

O genfibrozil aumenta a AUC do ácido da sinvastatina em 1,9 vezes, possivelmente devido à inibição da via metabólica de glucoronidação (ver secções 4.2 e 4.4)

Amiodarona e verapamil

O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil com doses superiores de sinvastatina (ver secção 4.4). Num ensaio clínico em curso, foi relatada miopatia em 6 % dos doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e amiodarona.

Uma análise dos ensaios clínicos disponíveis mostrou uma incidência de miopatia de aproximadamente 1 % em doentes a tomar 40 mg ou 80 mg de sinvastatina e verapamil. Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante com verapamil resultou num aumento de 2,3 vezes da exposição ao ácido da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amiodarona ou verapamil, excepto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

Diltiazem

Uma análise dos ensaios clínicos disponíveis mostrou uma incidência de miopatia de 1 % em doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e diltiazem. O risco de miopatia em doentes a tomar 40 mg de sinvastatina não foi aumentado pelo uso concomitante de diltiazem (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de diltiazem causou um aumento 2,7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina possivelmente devido à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente diltiazem, excepto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e sinvastatina resultou num aumento de 7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja de manhã e de sinvastatina à noite, resultou também num aumento de 1,9 vezes. Logo, deve ser evitada a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com sinvastatina.

Anticoagulantes orais

Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/dia de sinvastatina, potenciou modestamente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina registado como Razão Normalizada Internacional (INR) aumentou de um valor inicial de 1,7 para 1,8 no estudo efectuado em voluntários e de 2,6 para 3,4 no estudo efectuado nos doentes. Foram relatados casos muito raros de aumento da INR. Nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar a sinvastatina, e com a frequência necessária durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorrerá alteração significativa no tempo de protrombina. Assim que se registar um tempo de protrombina estável, este poderá ser monitorizado a intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos. Caso se altere a dose ou se interrompa o tratamento com sinvastatina, dever-se-á repetir o mesmo procedimento. A terapêutica com sinvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações do tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

Efeitos da sinvastatina na farmacocinética de outros medicamentos

A sinvastatina não tem um efeito inibidor no citocromo P450 3A4. Logo, não se espera que a sinvastatina afecte as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

<Zocord> está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Não foram efectuados ensaios clínicos controlados com sinvastatina em mulheres grávidas. Foram recebidos relatos raros de anomalias congénitas após exposição intrauterina a inibidores da redutase da HMG-CoA. Contudo, numa análise de aproximadamente 200 gestações, seguidas prospectivamente, expostas durante o primeiro trimestre a <Zocord> ou a outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA, a incidência de anomalias congénitas foi comparável à observada na população em geral. Este número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento igual ou superior a 2,5 vezes de anomalias congénitas em relação à incidência de base.

Apesar de não haver evidência de que a incidência de anomalias congénitas nos recém-nascidos de doentes a tomar <Zocord> ou outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA difira da observada na população em geral, o tratamento materno com <Zocord> pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e uma suspensão episódica dos fármacos hipolipemiantes durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária. Por estas razões, o <Zocord> não deve ser usado em mulheres grávidas, a tentar engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. O tratamento com <Zocord> deve ser suspenso durante o período da gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não se sabe se a sinvastatina, ou algum dos seus metabolitos, é excretada no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reacções adversas graves, as mulheres que tomam <Zocord> não deverão amamentar os seus filhos (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de <Zocord> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. No entanto, durante a condução e utilização de máquinas, deve ser tomado em consideração que foram relatadas raramente tonturas na experiência pós-comercialização.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências dos seguintes acontecimentos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou na pós-comercialização, são classificados com base numa avaliação das suas taxas de incidência em ensaios clínicos de grande dimensão, a longo prazo, controlados com placebo, que incluem os estudos HPS e 4S, respectivamente com, 20.536 e 4.444 doentes (ver secção 5.1). Para o HPS, os únicos acontecimentos adversos graves registados foram mialgia, aumentos das transaminases séricas e da CK. Para o 4S, foram registados todos os acontecimentos adversos abaixo mencionados. Se as taxas de incidência sobre a sinvastatina foram menores ou semelhantes às do placebo nestes ensaios, e se houve acontecimentos semelhantes com razoável nexo de causalidade relatados espontaneamente, estes acontecimentos adversos são classificados como “raros”.

No estudo HPS (ver secção 5.1), que envolveu 20.536 tratados com 40 mg/dia de <Zocord> (n = 10.269) ou com placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre doentes tratados com 40 mg de <Zocord> e doentes tratados com placebo durante os 5 anos de duração média do estudo. As percentagens de interrupção devidas a efeitos colaterais foram comparáveis (4,8 % nos doentes tratados com 40 mg de <Zocord>, em comparação com 5,1 % nos doentes que receberam placebo). A incidência de miopia foi < 0,1 % em doentes tratados com 40 mg de <Zocord>. O aumento das transaminases (> 3 x LSN, confirmada por repetição do teste) ocorreu em 0,21 % (n = 21) dos doentes tratados com 40 mg de <Zocord>, em comparação com 0,09 % (n = 9) dos doentes que receberam placebo.

As frequências de acontecimentos adversos são classificadas do seguinte modo: Muito frequentes ($> 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10.000$) incluindo relatos isolados.

Perturbações do sangue e do sistema linfático:

Raros: anemia

Perturbações do sistema nervoso:

Raros: cefaleias, parestesias, tonturas, neuropatia periférica

Perturbações gastrointestinais:

Raros: obstipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, pancreatite

Afecções hepatobiliares:

Raros: hepatite/icterícia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raros: exantema, prurido, alopecia

Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos:

Raros: miopatia, rabdomiólise (ver secção 4.4), mialgia, câibras musculares

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Raros: astenia

Registou-se, raramente, uma aparente síndrome de hipersensibilidade que incluiu algumas das seguintes manifestações: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispneia e mal-estar.

Exames complementares de diagnóstico:

Raros: aumentos das transaminases séricas (ALT, AST, γ -glutamyl transpeptidase) (ver secção 4.4 *Efeitos hepáticos*), aumento da fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Até à data, foram notificados alguns casos de sobredosagem; a dose máxima tomada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas. Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem. Neste caso, dever-se-ão adoptar medidas genéricas sintomáticas e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidor da redutase da HMG-CoA

CÓDIGO ATC: C10A A01

Após a administração oral, a sinvastatina, uma lactona inactiva, é hidrolisada no fígado na forma do beta-hidroxiácido activo correspondente, que tem uma actividade significativa na inibição da redutase da HMG-CoA (redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA). Esta enzima cataliza a conversão de HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

<Zocord> demonstrou reduzir as concentrações normais ou elevadas de C-LDL. As LDL são formadas por proteínas de muito baixa densidade (VLDL) e são catabolisadas predominantemente pelo receptor de elevada afinidade das LDL. O mecanismo de redução das LDL pelo <Zocord> pode envolver a diminuição da concentração do colesterol das VLDL (VLDL-C) e a indução do receptor das LDL,

conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminui substancialmente durante o tratamento com <Zocord>. Além disso, o <Zocord> aumenta moderadamente o C-LDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado destas alterações, os rácios de C- total/C-HDL e de C-LDL/C-HDL estão reduzidos.

Risco Elevado de Doença Coronária (DC) ou Doença Coronária

No estudo HPS (*Heart Protection Study*), avaliaram-se os efeitos da terapêutica com <Zocord> em 20.536 doentes (entre 40 e 80 anos de idade), com ou sem hiperlipidémia e com doença coronária, outra doença arterial oclusiva ou diabetes mellitus. Neste estudo, 10.269 doentes foram tratados com 40 mg/dia de <Zocord> e 10.267 doentes receberam placebo durante um período médio de 5 anos. No início do estudo, 6.793 doentes (33 %) apresentavam níveis de C-LDL inferiores a 116 mg/dl; 5.063 doentes (25 %) apresentavam valores entre 116 mg/dl e 135 mg/dl; e 8.680 doentes (42 %) apresentavam valores superiores a 135 mg/dl.

O tratamento com 40 mg/dia de <Zocord>, em comparação com o placebo, reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas (1328 [12,9 %] para os doentes tratados com sinvastatina versus 1507 [14,7 %] para os doentes que receberam placebo; $p = 0,0003$) devido a uma diminuição de 18 % das mortes por doença coronária (587 [5,7 %] versus 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; redução do risco absoluto de 1,2 %). A redução das mortes por causas não-vasculares não foi estatisticamente significativa. <Zocord> reduziu também em cerca de 27 % ($p < 0,0001$) o risco de acontecimentos coronários *major* (engloba o parâmetro de avaliação final composto por enfarte do miocárdio não fatal ou morte por doença coronária). <Zocord> reduziu em cerca de 30 % ($p < 0,0001$) a necessidade de procedimentos de revascularização coronária (incluindo *bypass* das artérias coronárias e angioplastia coronária transluminosa percutânea) e em 16 % ($p = 0,006$) os procedimentos de revascularização periféricos e outros não coronários. <Zocord> reduziu em cerca de 25 % ($p < 0,0001$), o risco de AVC, atribuível a uma redução de 30 % do AVC isquémico ($p < 0,0001$). Além disso, no subgrupo de doentes com diabetes, <Zocord> reduziu em cerca de 21 % ($p = 0,0293$) o risco de desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputações dos membros inferiores, ou úlceras da perna. A redução proporcional da taxa de acontecimentos, foi semelhante em cada subgrupo de doentes estudados, incluindo os que não tinham doença coronária mas que tinham doença vascular cerebral ou arterial periférica, em homens e mulheres com menos ou mais de 70 anos à data de entrada no estudo, com presença ou ausência de hipertensão, e de salientar, nos que tinham níveis iniciais de colesterol das LDL inferiores a 3,0 mmol/l.

No estudo 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) avaliou-se o efeito, na mortalidade total, da terapêutica com <Zocord> em 4.444 doentes com doença coronária e com um colesterol total basal de 212-309 mg/dl (5,5-8 mmol/l). Neste estudo multicêntrico, de distribuição aleatória, em dupla ocultação e controlado por placebo, os doentes com angina ou enfarte do miocárdio (EM) prévio foram tratados com dieta, com o tratamento habitual e com 20-40 mg/dia de <Zocord> ($n = 2.221$) ou com placebo ($n = 2.223$) durante um tempo médio de 5,4 anos. reduziu o risco de morte em 30 % (redução do risco absoluto de 3,3 %). O risco de morte por doença coronária foi reduzido em 42 % (redução do risco absoluto de 3,5 %). <Zocord> reduziu também em 34 % o risco de ocorrência de acontecimentos coronários *major* (morte por doença coronária com EM silencioso e não fatal confirmado em hospital). Além disso, <Zocord> reduziu significativamente o risco de acontecimentos cerebrovasculares fatais e não fatais (acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório) em 28 %. Em relação à mortalidade não cardiovascular, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidémia Mista

Em estudos que compararam a eficácia e a segurança de 10, 20, 40 e 80 mg sinvastatina diários em doentes com hipercolesterolemia, as reduções médias do C-LDC foram, respectivamente, de 30, 38, 41 e 47 %. Nos estudos realizados em doentes com hiperlipidémia mista a tomar 40 mg e 80 mg de sinvastatina, as reduções médias nos triglicéridos foram, respectivamente, de 28 e 33 % (placebo: 2 %) e os aumentos médios do C-HDL foram, respectivamente, de 13 e 16 % (placebo: 3 %).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A sinvastatina é uma lactona inactiva que é rapidamente hidrolizada *in vivo* no correspondente beta-hidroxi-ácido, que é um potente inibidor da redutase da HMG-CoA. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a hidrólise no plasma humano é muito baixa.

Absorção

No Homem, a sinvastatina é bem absorvida e sofre uma considerável extracção de primeira passagem hepática. A extracção no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de acção da forma activa. A disponibilização do beta-hidroxiácido para a circulação sistémica após a administração de uma dose oral de sinvastatina foi inferior a 5 % da dose. A concentração plasmática máxima dos inibidores activos é atingida aproximadamente 1-2 horas após a administração da sinvastatina. A ingestão concomitante de alimentos não afecta a absorção.

A farmacocinética das doses únicas e múltiplas de sinvastatina revelou que não ocorreu acumulação do medicamento após a administração de doses múltiplas.

Distribuição

A ligação da sinvastatina e do seu metabolito activo às proteínas é > 95 %.

Eliminação

A sinvastatina é um substrato do CYP3A4 (ver secções 4.3 e 4.5). O principais metabolitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabolitos activos adicionais. Após a administração oral de uma dose de sinvastatina radioactiva ao Homem, 13 % da radioactividade foi excretada na urina e 60 % nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na biliar, assim como medicamento não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, a sua semi-vida média foi de 1,9 horas. Na urina, foi excretada uma média de apenas 0,3 % da dose IV, como inibidores.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segundo estudos convencionais realizados em animais relativamente a farmacodinamia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade, não existem outros riscos para o doente para além daqueles esperados tendo em consideração o mecanismo farmacológico. Nas doses máximas toleradas no rato e no coelho, a sinvastatina não produziu malformações fetais e não teve efeitos na fertilidade, na função reprodutora ou no desenvolvimento neonatal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[Para ser implementado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

[Para ser implementado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[Para ser implementado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[Para ser implementado nacionalmente]

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser implementado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser implementado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO