**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZOCOR 5 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

ZOCOR 10 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

ZOCOR 20 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

ZOCOR 40 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

ZOCOR 80 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg, σιμβαστατίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg, σιμβαστατίνη

Έκδοχο(α):

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

Κάθε δισκίο 5 mg περιέχει 75.7 mg lactose monohydrate

Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 70.7 mg lactose monohydrate

Κάθε δισκίο 20 mg περιέχει 141.5mg lactose monohydrate

Κάθε δισκίο 40 mg περιέχει 283.0 mg lactose monohydrate

Κάθε δισκίο 80 mg περιέχει 565.8 mg lactose monohydrate

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Τα δισκία ZOCOR 5 mg είναι υποκίτρινα, σε σχήμα ασπίδας επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, επίπεδα και στις δύο πλευρές.

Τα δισκία ZOCOR 10 mg είναι χρώματος ανοικτού ρόζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Τα δισκία ZOCOR 20 mg είναι χρώματος ανοικτού καφέ, στρογγυλά, αμφίκυρτα,επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα δισκία ZOCOR 40 mg είναι χρώματος κεραμιδί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο.

Τα δισκία ZOCOR 80mg είναι χρώματος κεραμιδί, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στη μία πλευρά σημειωμένο «το 543» και στην άλλη «το 80».

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

### Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μικτής δυσλιπιδαιμίας, ως συμπληρωματικό της δίαιτας, όταν η ανταπόκριση στη δίαιτα και σε άλλα μη-φαρμακολογικά μέσα (π.χ. άσκηση, μείωση του βάρους) είναι ανεπαρκής.

Θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ως συμπληρωματικό της δίαιτας, και άλλων θεραπειών, που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. LDL-αφαίρεση) ή εάν τέτοιου είδους θεραπείες δεν είναι κατάλληλες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με εμφανή αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, είτε με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

To εύρος του δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg/ημερησίως, χορηγούμενο από το στόμα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80 mg/ ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και οι οποίοι βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους σε μικρότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε μία καθιερωμένη διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και να συνεχίσει με αυτή τη δίαιτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOCOR. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 –20 mg /ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων LDL-C (μεγαλύτερη από 45 %) μπορούν να αρχίσουν την θεραπεία με 20 –40 mg/ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης είναι ΖΟCΟR 40 mg/ημερησίως χορηγούμενο το βράδυ To ZOCOR πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπληρωματικό σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες, που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ LDL αφαίρεση) ή εφόσον τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η συνήθης δόση του ZOCOR είναι 20 ως 40 mg/ημερησίως χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ σε ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD, με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία). Η θεραπεία με το φάρμακο μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με την δίαιτα και την άσκηση. Αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Το ZOCOR είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται είτε 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά την χορήγηση ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ZOCOR ταυτόχρονα με φιβράτες εκτός της γεμφιβροζίλης (βλέπε παράγραφο 4.3) ή της φαινοφιβράτης, η δοσολογία του ZOCOR δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη ταυτόχρονα με ZOCOR, η δοσολογία του ZOCOR δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20 mg/ ημερησίως. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), δόσεις πάνω από 10 mg/ημερησίως θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή και εάν θεωρηθεί αναγκαίο, να χορηγούνται προσεκτικά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμιά αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)

Για παιδιά και εφήβους (αγόρια σταδίου Tanner ΙΙ και άνω και κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10-17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνιστώμενη συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μια φορά ημερησίως κατά το βράδυ. Τα παιδιά και οι έφηβοι πρέπει να τεθούν σε μια καθιερωμένη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Αυτή η δίαιτα πρέπει να συνεχισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη.

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 10-40 mg/ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 40 mg/ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τον συνιστώμενο στόχο της θεραπείας, όπως συνιστάται, σύμφωνα με τις συστάσεις για την παιδιατρική θεραπεία. (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Αναπροσαρμογές πρέπει να γίνονται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο.

Η εμπειρία με το ZOCOR σε παιδιά πριν από την εφηβεία είναι περιορισμένη.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.
* Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.
* Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).
* Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) (π.χ.ιτρακοναζόλη κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

● Ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης, ή δαναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.4. και 4.5).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Mυοπάθεια/Ραβδομυόλυση**

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, περιστασιακά προκαλεί μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατίνης (CK) δέκα φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο(ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομυόλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας, και πολύ σπάνια έχουν εμφανισθεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής ενέργειας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομυόλυση σχετίζεται με την δοσολογία. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ZOCOR, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60 %) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03 %, 0,08 % και 0,61% για 20, 40 και 80 mg/ ημερησίως, αντιστοίχως. Σ΄ αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις, είχαν αποκλεισθεί.

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου έλαβαν θεραπεία με ZOCOR 80 mg/ ημερησίως (μέσος χρόνος παρακολούθησης 6,7 χρόνια), η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 1,0 % σε σύγκριση με 0,02 % για τους ασθενείς που ελάμβαναν 20 mg/ ημερησίως. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάσθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας σε κάθε ένα από τα επόμενα έτη θεραπείας ήταν περίπου 0,1 % (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg σε σύγκριση με άλλες θεραπείες βασιζόμενες σε στατίνη με παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C). Επομένως η δόση 80 mg του ZOCOR θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους σε χαμηλές δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg για τους οποίους απαιτείται ένας παράγοντας με τον οποίο υπάρχει αλληλεπίδραση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί είτε μια χαμηλότερη δόση σιμβαστατίνης ή ένα εναλλακτικό σχήμα που βασίζεται σε στατίνη με μικρότερο ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων φαρμάκου προς φάρμακο (βλέπε παρακάτω «*Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα»* και παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

### Μέτρηση της κινάσης της κρεατινίνης

Η μέτρηση της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνεται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε προφανής διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), θα πρέπει να μετρώνται και πάλι τα επίπεδα 5 ως 7 ημέρες αργότερα, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

### Πριν από την θεραπεία

Σ' όλους τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με σιμβαστατίνη, ή σε αυτούς των οποίων η δόση της σιμβαστατίνης έχει αυξηθεί, πρέπει να εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να ενημερωθούν ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση. Προκειμένου να ορισθεί μία αρχική τιμή αναφοράς, θα πρέπει να γίνει μέτρηση της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

* Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥65 ετών)
* Άτομα γένους θηλυκού
* Νεφρική βλάβη
* Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
* Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
* Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης
* Κατάχρηση αλκοόλ.

Σ’ αυτές τις καταστάσεις ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής είχε παρουσιάσει προηγουμένως κάποια μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η έναρξη της θεραπείας με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη ( > 5 x ULN) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

### *Κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες όσο κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μία στατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν βρεθεί κατά την απουσία έντονης άσκησης, σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 x ULN, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα, επανέναρξη της θεραπείας με μία στατίνη ή έναρξη της αγωγής με μία εναλλακτική στατίνη θα πρέπει να γίνεται στη μικρότερη δυνατή δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

Μεγαλύτερο ποσοστό μυοπάθειας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που τιτλοποιήθηκαν με την δόση των 80 mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστώνται περιοδικές μετρήσεις της CK, επειδή μπορεί να είναι χρήσιμες για την ταυτοποίηση υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα προλαμβάνει τη μυοπάθεια.

Η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μερικές ημέρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση μείζονος σημασίας και όποτε επέρχεται οποιαδήποτε ιατρική ή χειρουργική κατάσταση μείζονος σημασίας.

*Μέτρα για την μείωση του κινδύνου για μυοπάθεια που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξήθηκε σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV(π.χ. νελφιναβίρη), νεφαζοδόνη), καθώς και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξήθηκε επίσης με την ταυτόχρονη χρήση αμιωδαρόνης, αμλοδιπίνης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης με ορισμένες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς του CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί (και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας εναλλακτικής στατίνης) κατά την διάρκεια αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέϊπφρουτ και σιμβαστατίνης πρέπει να αποφεύγεται.

Η χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη με άλλες φιβράτες, εκτός της φαινοφιβράτης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται φαινοφιβράτη με σιμβαστατίνη, καθώς και τα δύο φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται με φουσιδικό οξύ. Έχουν γίνει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων μερικών θανάτων) σε ασθενείς που ελάμβαναν αυτό το συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται αναγκαία, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Ο ασθενής πρέπει να καθοδηγείται να αναζητά άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσει οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνο ή ευαισθησία. Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χρήση φουσιδικού οξέος, π.χ. για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, το ενδεχόμενο της ανάγκης συγχορήγησης σιμβαστατίνης και φουσιδικού οξέος πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 mg ημερησίως με αμιωδαρόνη αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, ή διλτιαζέμη πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης, ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Όταν συγχορηγείται σιμβαστατίνη με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου κατά 2-5 φορές), μπορεί να είναι αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της σιμβαστατίνης. Για ορισμένους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 π.χ. διλτιαζέμη, συνιστάται μία μέγιστη δόση των 20 mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA και νιασίνης (νικοτινικού οξέος), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως), καθένα από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια εάν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία.

Οι γιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν την συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη, πρέπει προσεκτικά να εκτιμήσουν τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας και όταν αυξηθεί η δοσολογία οποιουδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μιας εν εξελίξει μελέτης κλινικών εκβάσεων, μία ανεξάρτητη επιτροπή που παρακολουθούσε την ασφάλεια διαπίστωσε μία μεγαλύτερη από όσο αναμενόταν συχνότητα μυοπάθειας σε Κινέζους ασθενείς που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνη και νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2000 mg/40 mg. Γι 'αυτό, συνιστάται προσοχή όταν λαμβάνεται θεραπεία με σιμβαστατίνη από Κινέζους ασθενείς ( ιδιαίτερα με δόσεις των 40 mg ή μεγαλύτερες) που συγχορηγούνται με νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη.

Επειδή ο κίνδυνος για μυοπάθεια με στατίνες είναι δοσοεξαρτώμενος, η χρήση της σιμβαστατίνης 80 mg με νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη δεν συνιστώνται σε Κινέζους ασθενείς.

Είναι άγνωστο αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια σε άλλους Ασιάτες ασθενείς

που λαμβάνουν θεραπεία με σιμβαστατίνη συγχορηγούμενη με νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη.

#### Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσες αυξήσεις (έως > 3 x ULN) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάσθηκαν σε μερικούς ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Όταν η σιμβαστατίνη διεκόπη προσωρινά ή τελείως σ’ αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανήλθαν αργά στα επίπεδα πριν την έναρξη της θεραπείας.

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά στη συνέχεια, εάν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που τιτλοποιούνται στη δόση των 80 mg θα πρέπει να κάνουν ένα επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στην δοσολογία των 80 -mg και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ. κάθε εξάμηνο) για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή και σ’ αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να επαναλαμβάνονται πιο συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αύξηση, και ιδιαίτερα αν αυξηθούν 3 x ULN και η αύξηση αυτή επιμένει, η σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί. Να σημειωθεί ότι η ALT μπορεί να προέρχεται από τους μύες, επομένως αύξηση της ALT μαζί με τη CK μπορεί να υποδηλώνει μυοπάθεια (βλέπε παραπάνω*Μυοπάθεια/Ραβδομυόλυση*).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Εάν παρουσιασθεί σοβαρή ηπατική βλάβη με κλινικά συμπτώματα και/ή υπερχολερυθριναιμία ή ίκτερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOCOR, διακόψτε αμέσως την θεραπεία. Μην ξεκινήσετε ξανά τη λήψη του ZOCOR εάν δεν βρεθεί μία εναλλακτική αιτιολογία.

Το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

Όπως και με άλλους παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια, έχει αναφερθεί μέτρια (< 3 x ULN) αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μετά από θεραπεία με σιμβαστατίνη. Αυτές οι μεταβολές που εμφανίστηκαν αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη ήταν συνήθως παροδικές, δεν συνοδεύτηκαν από κάποιο σύμπτωμα και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

*Σακχαρώδης διαβήτης*

Κάποια αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι οι στατίνες ως μία φαρμακευτική κατηγορία αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδο υπεργλυκαιμίας το οποίο αντιμετωπίζεται κατάλληλα με τυπική αγωγή για διαβήτη. Ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται με την μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες και γι' αυτό δεν πρέπει να είναι η αιτία για την διακοπή της θεραπείας με στατίνη. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m2, αυξημένος αριθμός τριγλυκεριδίων, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο από κλινικής πλευράς όσο και βιοχημικών ελέγχων σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

*Διάμεση πνευμονική νόσος*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου με ορισμένες στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονική νόσο, η θεραπεία με το ZOCOR πρέπει να διακοπεί.

*Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σιμβαστατίνης σε ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών

με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έχει αξιολογηθεί σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε εφήβους, αγόρια σταδίου Tanner ΙΙ και άνω και κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη είχαν προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά παρόμοιο με αυτό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. **Δόσεις μεγαλύτερες από 40 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό**. Σ' αυτή την περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν είχε παρουσιασθεί καμία επίδραση στην ανάπτυξη ή την σεξουαλική ωρίμανση σε εφήβους αγόρια ή κορίτσια, ή οποιαδήποτε επίδραση στη διάρκεια του κύκλου της εμμήνου ρύσης στα κορίτσια. (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, και 5.1). Τα κορίτσια έφηβοι πρέπει να συμβουλεύονται σχετικά με κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης όσω βρίσκονται σε θεραπεία με σιμβαστατίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6). Σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών, δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για διαστήματα θεραπείας διάρκειας > 48 εβδομάδων και οι επιδράσεις μακράς διάρκειας στη σωματική, νοητική, και σεξουαλική ωρίμανση δεν είναι γνωστές. Η σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 10 ετών, ούτε σε παιδιά προ-εφηβείας και κορίτσια που βρίσκονται σε προ-εμμηναρχή.

*Έκδοχα*

Το προϊόν αυτό περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας γαλακτόζης, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης -γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνον σε ενήλικες.

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

*Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τα λιπίδια που μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνα τους.*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών. Επιπλέον, υπάρχει μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής με γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις* και παραγράφους 4.2 και 4.4). Όταν χορηγείται ταυτόχρονα η σιμβαστατίνη και η φαινοφιβράτη, δεν υπάρχει ένδειξη ότι ο κίνδυνος για μυοπάθεια υπερβαίνει το σύνολο των κινδύνων του κάθε φαρμάκου μεμονωμένα. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνισης και φαρμακοκινητικής για άλλες φιβράτες. Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας /ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με την συγχορήγηση σιμβαστατίνης με νιασίνη, σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις*

Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση σκευασμάτων που αλληλεπιδρούν συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα ( περαιτέρω λεπτομέρειες παρέχονται στο κείμενο, βλέπε επίσης παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4 )

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με

Αυξημένο κίνδυνο για Μυοπάθεια/Ραβδομυόλυση

| Παράγοντες που αλληλεπιδρούν | Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση |
| --- | --- |
| *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ.:*  Ιτρακοναζόλη  Κετοκοναζόλη  Ποσακοναζόλη  Βορικοναζόλη  Ερυθρομυκίνη  Κλαριθρομυκίνη  Τελιθρομυκίνη  Αναστολείς πρωτεασών HIV(π.χ.νελφιναβίρη)  Μποσεπρεβίρη  Τελαπρεβίρη  Νεφαζοδόνη  Κυκλοσπορίνη  Δαναζόλη  Γεμφιβροζίλη | Αντενδείκνυνται με σιμβαστατίνη |
| Αλλες φιβράτες ( εκτός της φαινοφιβράτης) | Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως. |
| Φουσιδικό οξύ | Δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη. |
| Αμιωδαρόνη  Αμλοδιπίνη  Βεραπαμίλη  Διλτιαζέμη | Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20mg σιμβαστατίνης ημερησίως. |
| Χυμός γκρέϊπφρουτ | Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπφρουτ όταν λαμβάνεται σιμβαστατίνη. |

*Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη*

*Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν αναστολείς του* CYP3A4

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστικότητας της αναγωγάσης HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ’ αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV(π.χ. νελφιναβίρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, και νεφαζοδόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο ενεργός βήτα-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

Ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται καθώς επίσης γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί (και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας εναλλακτικής στατίνης) κατά την διάρκεια αυτής της θεραπείας. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 : φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, ή διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Φλουκοναζόλη*

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και φλουκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Κυκλοσπορίνη*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομυόλυση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με σιμβαστατίνη . Γι' αυτό, η συγχορήγηση με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη έδειξε ότι αυξάνει την AUC των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προκύπτει προφανώς εν μέρει από την αναστολή του CYP3A4.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση της δαναζόλης με σιμβαστατίνη. Γι' αυτό, η συγχορήγηση με δαναζόλη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Γεμφιβροζίλη*

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9-φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής της διαδικασίας γλυκουρονιδίωσης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

*Φουσιδικό οξύ*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Η συγχορήγηση αυτού του συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και των δύο παραγόντων. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) είναι μέχρι τώρα άγνωστος. Έχουν γίνει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων μερικών θανάτων) σε ασθενείς που έλαβαν αυτό τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4).

###### Αμιωδαρόνη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης με σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία κλινική μελέτη αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6 % των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιωδαρόνη. Γι' αυτό. η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη.

*Αναστολείς διαύλων Ασβεστίου*

*• Βεραπαμίλη*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνει με την ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 –φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.

###### • Διλτιαζέμη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης προκάλεσε αύξηση κατά 2,7-φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διλτιαζέμη.

*• Αμλοδιπίνη*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη βρίσκονται σε

αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής η ταυτόχρονη χορήγηση αμλοδιπίνης οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Γι αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

*Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4*

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα, που επισημαίνεται ότι έχουν μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4, ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)*

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1g/ημερησίως). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης νικοτινικού οξέος 2g παρατεταμένης αποδέσμευσης με σιμβαστατίνη 20 mg οδήγησε σε μέτρια αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης και των συγκεντρώσεων Cmax του οξέος σιμβαστατίνης στο πλάσμα.

*Χυμός γκρέϊπφρουτ*

Ο χυμός γκρέϊπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέϊπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέϊπφρουτ κατά το πρωί και σιμβαστατίνης κατά το βράδυ οδήγησε επίσης σε μία 1,9-πλάσια αύξηση. Η λήψη χυμού γκρέϊπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη θα πρέπει, συνεπώς, να αποφεύγεται.

*Κολχικίνη*

Έχουν γίνει αναφορές για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση με την ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται στενή παρακολούθηση τέτοιων ασθενών που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό.

*Ριφαμπικίνη*

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, οι ασθενείς που λαμβάνουν μακράς διάρκειας θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. θεραπεία για φυματίωση) μπορεί να παρουσιάσουν έλλειψη αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής σε υγιείς εθελοντές, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) στο πλάσμα του οξέος της σιμβαστατίνης μειώθηκε κατά 93% με ταυτόχρονη χορήγηση της ριφαμπικίνης.

###### Επιδράσεις της σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο κυτόχρωμα P450 3A4. Γι’ αυτό, δεν αναμένεται να επηρεάσει τα επίπεδα στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

###### Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημέρα ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: o χρόνος προθρομβίνης, που χαρακτηρίζεται ως International Normalized Ratio (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς της μελέτης αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις επιβεβαιωθεί η σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της σιμβαστατίνης αλλάξει, ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει σχετισθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

**4.6 Kύηση και γαλουχία**

###### Κύηση

Το ZOCOR αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια στις εγκυμονούσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σιμβαστατίνη σε εγκυμονούσες γυναίκες. Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της ΗΜG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 εγκυμοσυνών που παρακολουθήθηκαν προοπτικά και εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στο ZOCOR ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της ΗΜG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάσθηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των εγκυμοσυνών ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μία μεγαλύτερη αύξηση κατά 2,5-φορές συγγενών ανωμαλιών πάνω από την αρχική συχνότητα.

Αν και δεν υπάρχει ένδειξη ότι η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών σε απογόνους των οποίων οι γονείς λαμβάνουν ZOCOR ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της ΗΜG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με ZOCOR μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα των μεβαλονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και για το λόγο αυτό η διακοπή της θεραπείας με παράγοντες μείωσης των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Γι’ αυτό το ZOCOR δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με ZOCOR θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

###### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η σιμβαστατίνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Επειδή μερικά άλλα φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που παίρνουν ZOCOR δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε παράγραφο 4.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το ZOCOR δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί σπάνια ζάλη από την εμπειρία του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών, που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή με την εμπειρία του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία, κατηγοριοποιούνται βάσει της αξιολόγησης του ποσοστού εμφάνισής τους σε μεγάλες, μακράς διάρκειας, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την μελέτη HPS και την 4S με 20,536 και 4,444 ασθενείς, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά την HPS έχουν καταγραφεί μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και μυαλγία, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και της CK. Κατά την 4S έχουν καταγραφεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Εάν το ποσοστό εμφάνισης με την σιμβαστατίνη ήταν μικρότερο από ή παρόμοιο με αυτό του placebo σ’ αυτές τις μελέτες, και υπήρχαν σχετικές αυθόρμητες αναφορές παρόμοιας αιτιολογίας, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιήθηκαν ως ‘σπάνιες’.

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας, HPS, (βλέπε παράγραφο 5.1) που συμπεριέλαβε 20,536 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με 40 mg/ημερησίως ZOCOR (n = 10,269) ή placebo (n = 10,267), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ZOCOR 40 mg και των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια των κατά μέσο όρο 5 ετών της μελέτης. Το ποσοστό της διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (4.8 % σε ασθενείς που έλαβαν ZOCOR 40 mg, σε σύγκριση με 5.1 % των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0.1 % σε ασθενείς που έλαβαν ΖΟCOR 40 mg. Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (> 3 x ULN διαπιστώθηκαν με επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίσθηκαν στο 0,21 % (n = 21) των ασθενών που έλαβαν ZOCOR 40 mg σε σύγκριση με 0,09 % (n = 9) των ασθενών που έλαβαν placebo.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με τα ακόλουθα:

Πολύ συχνές(> 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

*Σπάνιες*: αναιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

### *Πολύ σπάνιες:*αϋπνία

*Μη γνωστές:*κατάθλιψη

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

*Σπάνιες*: κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Πολύ σπάνιες: επηρεασμένη μνήμη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα, και του μεσοθωράκιου:

*Μη γνωστές:*διάμεση πνευμονική νόσος (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

*Σπάνιες*: δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

*Σπάνιες*: ηπατίτιδα/ίκτερος

*Πολύ σπάνιες*: θανατηφόρος και μη θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος του υποδόριου ιστού:

*Σπάνιες:* εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία.

### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

*Σπάνιες*: μυοπάθεια\* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομυόλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί.

\*Σε μία κλινική μελέτη, εμφανίσθηκε μυοπάθεια συνήθως σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZOCOR 80 mg/ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZOCOR 20 mg/ημερησίως (1,0% έναντι 0,02% αντιστοίχως) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

### *Μη γνωστές:*τενοντοπάθεια, μερικές φορές επιπλεγμένη με ρήξη του τένοντα.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

*Μη γνωστές:*στυτική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

*Σπάνιες*: εξασθένιση.

Σπανίως έχει αναφερθεί σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιλαμβάνει ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον στον ερυθηματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης (ΤΚΕ), αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνησμό, φωτοευαισθησία, πυρετό, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

### Παρακλινικές εξετάσεις:

*Σπάνιες*: αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση) (βλέπε παράγραφο 4.4 *Ηπατικές επιδράσεις*), αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση των επιπέδων της CK στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις των επιπέδων HbA1c και της γλυκόζης ορού νηστείας έχουν αναφερθεί με στατίνες, συμπεριλαμβανομένου του ZOCOR.

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για επηρεασμένη νοητική κατάσταση (π.χ. απώλεια μνήμης, αφηρημάδα, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, σύγχυση) που σχετίζονται με την χρήση στατίνης, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Οι αναφορές είναι γενικά όχι σοβαρές και αναστρέψιμες με την διακοπή της στατίνης, με κυμαινόμενους χρόνους έναρξης των συμπτωμάτων (1 ημέρα έως χρόνια) και υποχώρηση των συμπτωμάτων (διάμεση τιμή 3 εβδομάδων).

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες *:*

• Διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών

• Σεξουαλική δυσλειτουργία.

• Σακχαρώδη διαβήτη: η συχνότητα εμφάνισης εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας >5,6 mmol/l, BMI>30kg/m2, αυξημένος αριθμός τριγλυκεριδίων, ιστορικό υπέρτασης)

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10-17 ετών)

Σε μια μελέτη 48-εβδομάδων που περιελάμβανε παιδιά και έφηβους (αγόρια σταδίου Tanner ΙΙ και άνω και κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή), ηλικίας 10-17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=175), το προφίλ ασφάλειας και η ανεκτικότητας της

ομάδας που έλαβε θεραπεία με σιμβαστατίνη ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό της ομάδας που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι επιδράσεις μακράς διάρκειας στην σωματική, νοητική, και σεξουαλική ωρίμανση δεν είναι γνωστές. Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής μετά από ένα χρόνο θεραπείας (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.1).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Ως τώρα, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε ήταν 3,6 g. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν χωρίς συνέπειες. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα συμπτωματικής θεραπείας και υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης

Κωδικός ATC: C10A A01

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροξυοξύ, που έχει ισχυρή ενεργότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο CoA αναγωγάση). Αυτό το ένζυμο καταλύει την μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό παράγωγο, ένα πρώιμο και περιοριστικό του ρυθμού βήμα κατά τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

To ZOCOR έχει δείξει ότι μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και για τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης. H LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με το ZOCOR, μπορεί να περιλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) και την επαγωγή των LDL υποδοχέων, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και τον αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης. Η αποπολιπρωτεϊνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOCOR. Επιπρόσθετα, το ZOCOR αυξάνει μέτρια την HDL χοληστερόλη και μειώνει τα τριγλυκερίδια (TG) του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και της LDL- προς την HDL-χοληστερόλη μειώνεται.

Μεγάλος κίνδυνος για Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο (ΣΚΝ) ή Προϋπάρχουσα Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος.

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας (ΗPS), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με ZOCOR σε 20.536 ασθενείς (ηλικίας 40-80 ετών), με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία, και με στεφανιαία καρδιακή νόσο, άλλη αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την μελέτη 10.269 ασθενείς έλαβαν ZOCOR 40 mg/ημερησίως και 10.267 ασθενείς έλαβαν placebo για ένα διάστημα κατά μέσο όρο 5 ετών. Κατά την έναρξη 6.793 ασθενείς (33 %) είχαν επίπεδα LDL-C κάτω από 116 mg/dl, 5.063 ασθενείς (25 %), είχαν επίπεδα μεταξύ 116 mg/dl και 135 mg/dl και 8,680 ασθενείς (42 % )είχαν επίπεδα μεγαλύτερα από 135 mg/dl.

Η θεραπεία με ZOCOR 40 mg/ημερησίως όταν συγκρίθηκε με placebo μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της ολικής θνησιμότητας κατά (1.328[ 12,9 %] για τους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη έναντι 1.507 [ 14,7 %], για τους ασθενείς που έλαβαν placebo (p = 0,0003), λόγω της μείωσης θανάτων κατά 18 % από στεφανιαία καρδιακή νόσο (587[ 5,7 %] έναντι 707 [ 6,9 %], (p = 0,0005), απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 1,2 %). Η μείωση θανάτων μη αγγειακής αιτιολογίας δεν έφθασε στα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Το ZOCOR μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27 % (συνδυασμένος τελικός στόχος, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα (ΕΜ) ή θάνατο από ΣΚΝ (p < 0,0001). Τo ZOCOR μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμικής, διαυλικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής ) και περιφερικών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 30 % (p < 0,0001) και 16 % (p = 0,006), αντιστοίχως. Τo ZOCOR μείωσε τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 25 % (p < 0,0001), που αποδίδεται σε μείωση κατά 30 % σε ισχαιμικό επεισόδιο (p < 0,0001). Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών με διαβήτη, το ΖΟCOR μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών των αγγείων σε μεγαλύτερη έκταση, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης περιφερειακών αγγείων (χειρουργείο ή αγγειοπλαστική), ακρωτηριασμός των κάτω άκρων ή έλκη των ποδιών, κατά 21 % (p = 0,0293).Η αντίστοιχη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων ήταν παρόμοια σε κάθε υποομάδα ασθενών που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς στεφανιαία καρδιακή νόσο αλλά οι οποίοι είχαν αγγειοεγκεφαλική νόσο ή νόσο των περιφερικών αγγείων, άνδρες και γυναίκες, αυτών που η ηλικία τους είναι είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στη μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση, και κυρίως αυτών με LDL χοληστερόλη 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με ZOCOR στην ολική θνησιμότητα αξιολογήθηκε σε 4.444 ασθενείς με ΣΚΝ και αρχική ολική χοληστερόλη 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). Σ’ αυτή την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) έλαβαν θεραπεία με δίαιτα, τη συνήθη αγωγή, και είτε ZOCOR 20-40 mg/ημερησίως (n = 2.221) ή placebo (n = 2.223) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Το ZOCOR μείωσε τον κίνδυνο θανάτων κατά 30 % (απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 3,3 %). Ο κίνδυνος θανάτων από ΣΚΝ μειώθηκε κατά 42 % (απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 3,5 %).. Το ZOCOR μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και έμφραγμα που διαπιστώθηκε στο νοσοκομείο και σιωπηλό μη θανατηφόρο ΕΜ) κατά 34 %. Επιπλέον, το ZOCOR μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων(εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) κατά 28 %. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Κατά την Μελέτη Αποτελεσματικότητας Επιπλέον Μειώσεων της Χοληστερόλης και Ομοκυστεΐνης ( SEARCH) αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με ZOCOR 80 mg έναντι 20 mg (μέσος χρόνος παρακολούθησης 6,7 χρόνια) σχετικά με αγγειακά επεισόδια μείζονος σημασίας (ΑΕΜΣ, ορίζεται ως θανατηφόρος ΣΚΝ , μη-θανατηφόρο ΕΜ, διαδικασία στεφανιαίας επαναγγείωσης, μη-θανατηφόρο ή θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο , ή διαδικασία περιφερικής επαναγγείωσης) σε 12.064 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των ΑΕΜΣ μεταξύ των 2 ομάδων. ZOCOR 20 mg (n = 1.553; 25,7 %) έναντι ZOCOR 80 mg (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % CI: 0,88 έως 1,01. Η απόλυτη διαφορά σχετικά με την LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν 0,35 ± 0,01 mmol/L.

Τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας εκτός του ότι η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 1.0 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZOCOR 80 mg σε σύγκριση με 0.02 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZOCOR 20 mg. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάσθηκε κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Η συχνότητα μυοπάθειας κατά την διάρκεια κάθε επόμενου χρόνου θεραπείας ήταν περίπου 0.1%.

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

Σε μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιμβαστατίνης 10, 20, 40, και 80 mg ημερησίως σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, οι μέσες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης ήταν 30, 38, 41, και 47 %, αντιστοίχως. Σε μελέτες σε ασθενείς με συνδυασμένη (μικτή) υπερλιπιδαιμία με σιμβαστατίνη 40 mg και 80 mg, οι μέσες μειώσεις των τριγλυκεριδίων ήταν 28 και 33 % (placebo: 2 %), αντιστοίχως, και οι μέσες αυξήσεις της HDL-χοληστερόλης ήταν 13 και 16 % (placebo: 3 %), αντιστοίχως.

Κλινικές Μελέτες σε Παιδιά και Εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)

Σε μια διπλή –τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 175 ασθενείς (99 αγόρια σταδίου Tanner ΙΙ και άνω και 76 κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή), ηλικίας 10-17 ετών ( μέση ηλικία 14.1ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (heFH) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες ( βασική μελέτη). Για να συμπεριληφθούν στη μελέτη απαιτήθηκε να έχουν αρχικό επίπεδο LDL-C μεταξύ 160 και 400mg/dL και τουλάχιστον ένα από τους γονείς με επίπεδο LDL-C >189mg/dL. Η δόση της σιμβαστατίνης ( μία φορά ημερησίως κατά το βράδυ) ήταν 10 mg για τις πρώτες 8 εβδομάδες , 20 mg για τις επόμενες 8 εβδομάδες, και 40 mg στη συνέχεια. Σε μία επέκταση 24 εβδομάδων, 144 ασθενείς επιλέχθηκαν να συνεχίσουν τη θεραπεία και έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg ή εικονικό φάρμακο.

Το ZOCOR μείωσε σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των LDL-C, TG, και Apo B. Τα αποτελέσματα της επέκτασης σε 48 εβδομάδες ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, η μέση τιμή της LDL-C που είχε ληφθεί ήταν 124.9 mg/dL(εύρος 64.0-289.0 mg/dL) στην ομάδα με ZOCOR 40 mg σε σύγκριση με την τιμή 207.8 mg/dL(εύρος 128.0-334.0 mg/dL) στην ομάδα με εικονικό φάρμακο.

Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με σιμβαστατίνη ( με δόσεις που αυξήθηκαν από 10, 20 και έως 40mg ημερησίως κατά διαστήματα 8 εβδομάδων), το ZOCOR μείωσε την μέση LDL-Cκατά 36.8%( εικονικό φάρμακο: 1.1% αύξηση από την αρχική τιμή), Apo B κατά 32.4% (εικονικό φάρμακο: 0.5%), και μέση τιμή των επιπέδων TG κατά 7.9% (εικονικό φάρμακο: 3.2%) και αύξησε τη μέση τιμή των επιπέδων της HDL-C κατά 8.3% (εικονικό φάρμακο: 3.6%). Οι ευεργετικές επιδράσεις της χρήσης μακράς διάρκειας του ZOCOR σε καρδιαγγειακά συμβάματα στα παιδιά με heFH δεν είναι γνωστές.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δόσεων πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η μακράς διάρκειας αποτελεσματικότητα θεραπείας με σιμβαστατίνη κατά την εφηβεία στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την ενήλικη ζωή, δεν έχει τεκμηριωθεί.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η σιμβαστατίνη είναι μία ανενεργός λακτόνη, που γρήγορα υδρολύεται *in vivo* στο αντίστοιχο β-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA ρεδουκτάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Η έκταση της υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ αργή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες έχουν εκτιμηθεί σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά και εφήβους.

###### Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτενή απέκκριση πρώτης διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι ο πρωταρχικός χώρος δράσης της ενεργού μορφής. Η διαθεσιμότητα του β-υδρόξυ οξέος στην συστηματική κυκλοφορία, μετά από μία από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης, βρέθηκε ότι είναι λιγότερο από 5 % της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση των ενεργών αναστολέων στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση της σιμβαστατίνης. Ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρέασε την απορρόφηση.

Η φαρμακοκινητική των απλών και πολλαπλών δόσεων της σιμβαστατίνης έδειξε ότι δεν παρουσιάζεται συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από πολλαπλή δοσολογία.

###### Κατανομή

Η δέσμευση της σιμβαστατίνης και του ενεργού μεταβολίτη της με πρωτεΐνες είναι > 95 %.

###### Απέκκριση

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του συστήματος CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5 ). Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδρόξυ οξύ και τέσσερις επιπλέον ενεργοί μεταβολίτες. Κατόπιν χορήγησης από του στόματος ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, 13 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και 60 % στα κόπρανα εντός 96 ωρών. Το ποσοστό που ανακτήθηκε στα κόπρανα αποτελεί το απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν ισοδύναμο με αυτό που απεκκρίθηκε στη χολή καθώς επίσης μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β-υδρόξυ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν κατά μέσο όρο 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο 0,3 % της ενδοφλέβιας δόσης, IV, απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Βάσει συμβατικών μελετών σε ζώα σχετικά με την φαρμακοδυναμική, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενοτοξικότητα και καρκινογένεση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή από ό,τι αναμένεται βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού. Με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις τόσο στους αρουραίους όσο και στα κουνέλια, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε καμία εμβρυϊκή δυσμορφία και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του εμβρύου.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου

βουτυλοϋδροξυανισόλη (Ε320)

ασκορβικό οξύ (Ε300)

κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (Ε330)

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Ε460)

άμυλο προζελατινοποιημένο

μαγνήσιο στεατικό (Ε572)

λακτόζη μονοϋδρική

Επικάλυψη του δισκίου

υπρομελλόζη (Ε464)

κυτταρίνη υδροξυπροπυλική(Ε463)

διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

τάλκης (Ε553b)

οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (Ε172) (δισκία 5mg, 10mg, και 20mg)

οξείδιο του σιδήρου ερυθρό Ε 172 (δισκία 10mg, 20mg, 40mg, και 80mg).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

5mg: 24 μήνες

10mg:24 μήνες

20 mg: 24 μήνες

40mg: 24 μήνες

80mg:18 μήνες

**6.4 Iδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία <300 C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

ZOCOR 5mg

Συσκευασία Blister από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidinie chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 1, 4, 10,14, 15, 20, 28, 30, 50, 98, ή 100 δισκίων.

Φιάλες Amber glass σε συσκευασίες των 28, 30, ή 50 δισκίων.

Φιάλες Polypropylene σε συσκευασίες των 50 δισκίων

Aluminum/Aluminum blisters σε συσκευασίες των 28 δισκίων

Blister από polyvinyl chloride (PVC) aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 28 ή 30 δισκίων.

Φιάλες από High Density Polyethylene (HDPE) σε συσκευασίες των 30 ή 50 δισκίων.

ZOCOR 10 mg

Συσκευασία Blister από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 1, 4, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50,60, 98, ή 100 δισκίων.

Συσκευασία Blister από συνδυασμένο polyvinyl chloride (PVC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 4, 10, ή 28, or 30 δισκίων

Φιάλες Amber glass με metal closures σε συσκευασίες των 30 ή 50 δισκίων.

Φιάλες Polypropylene σε συσκευασίες των 50 δισκίων

Φιάλες High Density Polyethylene (HDPE) σε συσκευασίες των 30, 50 ή 100 δισκίων

Unit dose blisters από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 49 ή 500 δισκίων.

ZOCOR 20 mg

Συσκευασία Blister από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 1, 4, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84,90, 98, 100 ή 168 δισκίων.

Συσκευασία Blister από συνδυασμένο polyvinyl chloride (PVC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 14,28, 30,50,ή 90 δισκίων

Φιάλες Amber glass με metal closures σε συσκευασίες των 30 ή 50 δισκίων.

Φιάλες Polypropylene σε συσκευασίες των 50 δισκίων

Φιάλες High Density Polyethylene (HDPE) σε συσκευασίες των 30, 50 ή 100 δισκίων

Unit dose blisters από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 28,49,84,98, ή 500 δισκίων.

ZOCOR 40 mg

Συσκευασία Blister από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 1, 4, 7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 49,50,56,60,84,90, 98, 100 ή 168 δισκίων.

Συσκευασία Blister από συνδυασμένο polyvinyl chloride (PVC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 7, 14,28,30,49,50,ή 90 δισκίων

Φιάλες Amber glass με metal closures σε συσκευασίες των 30 ή 50 δισκίων.

Φιάλες Polypropylene σε συσκευασίες των 50 δισκίων

Φιάλες High Density Polyethylene (HDPE) σε συσκευασίες των 30, 50 ή100 δισκίων

Unit dose blisters από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 28, 49, 98, ή 100 δισκίων.

ZOCOR 80 mg

Συσκευασία Blister από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 7,10, 14, 20, 28, 30,49, 50,56, 98, ή 100 δισκίων.

Φιάλες Unit Dose High Density Polyethylene (HDPE) σε συσκευασίες των 100 δισκίων.

Unit dose blisters από trilaminate συνδυασμένο film από polyvinyl chloride (PVC)/Polyethylene (PE)/Polyvinylidine chloride (PVDC) με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 28, 49, 56,ή 98, δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση

**7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΜΠΟΡΟΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ-

ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΗ-ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΝΑΥΤΙΛΙΑΚΗ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε..Οδός Τατοϊου,

Ταχ.Θυρ. 52894,

146 10 Νέα Ερυθραία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5mg: 20806/26-3-2007

10mg: 20803/26-3-2007

20 mg: 20804/26-3-2007

40mg: 20805/26-3-2007

80mg: 20907/26-3-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

**ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5mg: 28199/5-5-2011

10mg: 28198/5-5-2011

20 mg: 28197/5-5-2011

40mg: 28196/5-5-2011

80mg: 28200/5-5-2011

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**