

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SPC)

LIPOREX Simvastatin

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
LIPOREX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Δισκία Simvastatin περιέχουν 10mg, 20mg, 40mg, 80mg Simvastatin Δραστική ουσία: Simvastatin C₂₅H₃₈O₅ Μοριακό βάρος: 418.57[1S-[1α, 3α, 7β, (2S, 4S), 8αβ]]-1,2,3,7,8,8α-hexahydro-3,7-dimethyl -8- [2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl] -1-naphthalenyl 2,2 - dimethylbutanoate. Το Simvastatin είναι μία λευκή έως υπόλευκη, μη υγροσκοπική κρυσταλλική σκόνη, πρακτικά αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στο χλωροφόρμιο, στη μεθανόλη και την αιθανόλη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ 4.1 Θεραπευτικές

ενδείξεις Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μεικτής 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 σε ασθενείς με εμφανή αθηροσκληρωτική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, είτε με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε λήμμα 5.1).

4.2 Δοσολογία & τρόπος χορήγησης Το εύρος δοσολογικού σχήματος είναι 5-80mg/ημερησίως χορηγούμενο από το στόμα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η αναπροσαρμογή δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80mg/ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Υπερχοληστερολαιμία Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και να συνεχίσει με αυτή τη δίαιτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Liporex. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10-20mg /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 20-40mg/ ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

Αναπροσαρμογή της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι LIPOREX 40mg/ημέρα χορηγούμενο το βράδυ ή 80mg/ημέρα διηρημένο σε τρεις δόσεις, δύο των 20mg κατά τη διάρκεια της ημέρας και μία δόση 40mg το βράδυ. Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπληρωματικό σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη Η συνήθης δόση του Liporex είναι 20 έως 40mg/ημερησίως χορηγούμενο 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. Προσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Συνδυασμένη θεραπεία Το Liporex είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ρητίνες δέσμησης των χολικών οξέων. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται είτε 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση ρητίνης δέσμησης των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με το Liporex κυκλοσπορίνη, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης, που ελαττώνουν τα λιπίδια ($\geq 1g$ / ημερησίως), η δοσολογία του Liporex δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10mg/ ημερησίως). Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με Liporex η δοσολογία του Liporex δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20mg/ ημερησίως (βλέπε λήμματα 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Επειδή το Liporex δεν υφίσταται σημαντική απέκκριση από τη νεφρική οδό, δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $>30ml/min$), δόσεις πάνω από 10mg/ημερησίως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και εάν θεωρηθεί αναγκαίο να

χορηγούνται προσεκτικά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Παιδιατρική χρήση Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά και εφήβους. Γι' αυτό το Liporex δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση.

4.3. Αντενδείξεις- Υπερευαισθησία στη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.

- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό.
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε λήμμα 4.6)
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, αναστολέων πρωτεασών HIV ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνης) (βλέπε λήμμα 4.5)

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια / ραβδομύωση Το Liporex όπως και οι άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα κινάσης κρεατινίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται ως ραβδομύωση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια μυσφαιρινουρίας και σπάνια έχουν εμφανισθεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής ενέργειας της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος της μυοπάθειας / ραβδομύωσης σχετίζεται με την δοσολογία. Στην βάση δεδομένων μιας κλινικής μελέτης στην οποία 41050 ασθενείς ελάβαν θεραπεία με Simvastatin, από τους οποίους 24747 (περίπου 60%) ελάβαν θεραπεία τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0.02%, 0,08% και 0,53% για 20, 40, 80 mg/ημερησίως, αντιστοίχως. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και ορισμένα σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις είχαν αποκλεισθεί.

Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε ευνόητη 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 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν τη θεραπεία Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με σιμβαστατίνη, ή αυτοί των οποίων η δόση της σιμβαστατίνης έχει αυξηθεί, θα πρέπει να τους εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

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

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας >70 ετών)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ανεξέλεγχτος υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης.
- Κατάχρηση αλκοόλ

Σε 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 θεραπεία 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 παρουσιαστεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μία στατίνη θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν προσδιορισθεί κατά την απουσία αυστηρής εξάσκησης αυξημένα σημαντικά (>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 UNL, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιαδήποτε 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 με στενή κλινική παρακολούθηση.

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

Μέτρα για την μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε λήμμα 4.5)

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιπρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV, νεφαζοδόνη), καθώς και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη (βλέπε λήμμα 4.2)

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ($\geq 1g/$ ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Υπάρχει επίσης μία μικρή αύξηση του κινδύνου όταν χορηγείται

διλιταζέμη με σιμβαστατίνη 80mg.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη, διλιταζέμη (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπ φρουτ και σιμβαστατίνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, γεμφιβροζίλη, ή δόσεις νιασίνης (1g/ ημερησίως), που ελαττώνουν τα λιπίδια. Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και εάν το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας σιμβαστατίνης 10mg ημερησίως με άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης), νιασίνη ή κυκλοσπορίνη θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου από αυτούς τους συνδυασμούς (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται φαινοφιβράτη με σιμβαστατίνη καθώς και τα δύο φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνα τους.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 20mg ημερησίως με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το κλινικό όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου της μυοπάθειας (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5)

Ηπατικές επιδράσεις

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

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά στη συνέχεια, εάν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 80mg θα πρέπει να κάνουν ένα επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στην δοσολογία των 80mg 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 σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να επαναλαμβάνονται αρκετά 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.

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

Όπως και με άλλους παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια, έχει αναφερθεί ήπια (<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.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γλυκόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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 και της νιασίνης (νικοτινικό οξύ) (≥ 1 g / ημερησίως). Επιπλέον, υπάρχει επίσης μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής με γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και λήμματα 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 μεμονωμένου φαρμάκου. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνησης και φαρμακοκινητικής για άλλες φιβράτες.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

Παραγοντες που αλληλεπιδρουν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
Ισχυροι αναστολεις του CYP3A4: Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολεις HIV πρωτεασών	Αντεδεικνυνται με σιμβαστατίνη
γεμφιβροζίλη	Να αποφεύγεται αλλά αν είναι απαραίτητο, να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg ημερησίως
Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) Νιασίνη (≥ 1 g ημερησιως)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg ημερησίως
Αμιοδαρόνη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20 mg

Βεραπαμίλη	ημερησίως
Διλτιαζέμη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 40 mg ημερησίως
Χυμός γκρέιπ φρούτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέιπ φρούτ

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το σύστημα CYP3A4.

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

Γι' αυτό, ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται. Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ ραβδομυόλυσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.4). Για αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση Δαναζόλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλ. λήμμα 4.2 και 4.4)

Γεμφιβροζίλη

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9-φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής της αντίδρασης δημιουργίας γλυκουρονικών, ενώσεων (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.4).

Αμιοδαρόνη και βεραπαμίλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμμα 4.4). Σε μία κλινική μελέτη εν εξελίξει, έχει αναφερθεί μυοπάθεια σε 6% σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80mg και αμιοδαρόνη.

Μία ανάλυση των στοιχείων κλινικών μελετών έδειξε περίπου 1% συχνότητα μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 40 ή 80mg και βεραπαμίλη. 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 20mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

Διλτιαζέμη

Μία ανάλυση διαθέσιμων στοιχείων από κλινικές μελέτες έδειξε συχνότητα 1% μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80mg και διλτιαζέμη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν 40mg δεν αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης (βλέπε λήμμα 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 40mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία διλτιαζέμης, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

Χυμός γκρέϊπ φρουτ

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

Επιδράσεις της σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο 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 20-40mg/ημέρα ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο 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 προθρομίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη και αρκετά συχνά κατά τη διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις σημειωθεί σταθερός χρόνος 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 συνδεθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η Lirorex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε λήμμα 4.3).

Η ασφάλεια στις εγκυμονούσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σιμβαστατίνη σε εγκυμονούσες γυναίκες. Έχουν σπάνια γίνει αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο σε μία ανάλυση περίπου 200 πιθανολογούμενων εγκυμοσύνων που, εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στο Lirorex ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των εγκυμοσύνων 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 Lirorex ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με Lirorex 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 όσο το δυνατόν μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Γι' αυτό το Lirorex δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με Lirorex θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε λήμμα 4.3).

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 Lirorex δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε λήμμα 4.3).

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lirorex δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, 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 την διάρκεια κλινικών μελετών και / ή με την εμπειρία του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία, κατηγοριοποιούνται βάσει της αξιολόγησης του ρυθμού εμφάνισής τους σε μεγάλες, μεγάλης διάρκειας, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την μελέτη HPS και την 4S με 20,536 και 4,444 ασθενείς, αντιστοίχως (βλέπε λήμμα 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 ο ρυθμός εμφάνισης με την σιμβαστατίνη ήταν μικρότερος ή παρόμοιο με αυτό του placebo σε αυτές τις μελέτες, και υπήρχαν σχετικές αυθόρμητες αναφορές παρόμοιας αιτιολογίας, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ως 'σπάνιες'.

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας, HPS, (βλέπε λήμμα 5.1) που περιέλαβε 20,536 ασθενείς, που έλαβαν 40mg/ημερησίως Lirorex (n=10.269) ή placebo (n=10,267), τα προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Lirorex 40mg και των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια των 5 ετών, κατά μέσο όρο, της μελέτης. Το ποσοστό της διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (4.5% σε ασθενείς που έλαβαν Lirorex 40mg, σε σύγκριση με 5.1% των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν <0.1% σε ασθενείς που έλαβα Zocor 40mg. Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (>3% x ULN διαπιστώθηκαν με επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίσθηκαν στο 0.21% (n=21) των ασθενών που έλαβαν Lirorex 40mg σε σύγκριση με 0.99% (n=9) των ασθενών που έλαβαν placebo.

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

Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές ($\geq 1/100$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000 < 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: αναιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες: κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατίτιδα / ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών

Σπάνιες: μυοπάθεια, ραβδομύωση (βλέπε λήμμα 4.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: ασθένεια

Σπανίως έχει αναφερθεί σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιλαμβάνει ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον στον ερυθματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζηση (ESR), αρθρίτιδα, και αρθραλγία, κνησμό, φωτοευαισθησία, πυρετό, εξάψεις, δύσπνοια και γενική αδιαθεσία.

Παρακλινικές εξετάσεις

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

4.9. Υπερδοσολογία

Ως τώρα, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε ήταν 3,6g. 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

Κωδικός ATC: C10A A01

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής

Μετά την από το στόμα χορήγηση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροουξύ που έχει ισχυρή ενεργότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγής (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλη CoA αναγωγής). Αυτό το ένζυμο καταλύει την μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, ένα πρώιμο και καθοριστικό στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Το Liporex έχει δείξει ότι μειώνει τις φυσιολογικές αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL- χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με το Liporex, μπορεί να περιλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) και την επαγωγή των LDL υποδοχέων, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και / ή τον αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης. Η αποπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Liporex. Επιπρόσθετα, το Liporex 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 (CHD) ή Προϋπάρχουσα Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας (HPS), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με Lirorex σε 20,536 ασθενείς (ηλικίας 40-80 ετών), με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία, και με στεφανιαία καρδιακή νόσο, άλλη αποφρακτική αρτηριακή νόσο, άλλη αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την μελέτη 10,269 ασθενείς έλαβαν Lirorex 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 116mg/dl., 5,063 ασθενείς (25%), είχαν επίπεδα μεταξύ 116mg/dl και 135mg/dl και 8,680 ασθενείς (42%) είχαν επίπεδα μεγαλύτερα από 135mg/dl.

Η θεραπεία με Lirorex 40mg/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 αποκτά στατιστικά σημασία. Το Lirorex μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27% (συνδυασμένος τελικός στόχος, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα (MI) ή θάνατο ΣΚΝ ($p<0,0001$)). Το Lirorex μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαυλικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερειακών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 30% ($p<0,0001$) και 16% ($p=0,0001$) που αποδίδεται σε μείωση κατά 30% σε ισχαιμικό επεισόδιο ($p<0,0001$). Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών με διαβήτη το Zocor 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 περιφερειακών αγγείων άνδρες και γυναίκες αυτών που η ηλικία τους είναι είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στην μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση, και προπάντων αυτών με LDL χοληστερόλη 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με Lirorex 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 τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή – τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με δίαιτα, μόνιμη παρακολούθηση, και είτε Lirorex 20-40 mg/ημερησίως ($n=2,221$) ή placebo ($n=2,223$) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Το Lirorex 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 Liporex 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 Liporex 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.

Πρωτοπαθείς Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

Σε μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιμβαστατίνης 10, 20, 40 και 80mg ημερησίως σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, οι μέσες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης ήταν 30, 38, 41 και 47%, αντιστοίχως. Σε μελέτες σε ασθενείς με συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία με σιμβαστατίνη 40mg και 80mg, 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.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το simvastatin είναι μία ανενεργός λακτόνη που εύκολα υδρολύεται in vivo στο αντίστοιχο β-υδροξύ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA ρεδοουκτάσης. Η υδρόλυσης στον ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ αργή.

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-υδροξύ 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 μεταβολιτών στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1-2 ώρες μετά την 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 των ενεργών μεταβολιτών της είναι >95%.

Απέκκριση

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του συστήματος CYP3A4 (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5) Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδροξύ οξύ και τέσσερις επιπλέον ενεργοί μεταβολίτες. Κατόπιν χορήγησης από του στόματος ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο 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-υδροξύ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του κυμαίνονταν στις 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο

0,3% της ενδοφλέβιας δόσης, IV, απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία)

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα: Butylated hydroxyanisole, ascorbic acid, citric acid, microcrystalline cellulose, starch maize pregelatinised, magnesium stearate, lactose monohydrate.

Επικάλυψη:

10mg: Opadry-OY-S-9622, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Purified talc.

20mg: Opadry-OY-S-9622, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide, Iron oxide red, Purified talc.

40mg: Opadry-OY-S-9622, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide, Iron oxide red, Purified talc.

80mg: Opadry-OY-S-9622, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide, Iron oxide red, Iron oxide yellow, Purified talc.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες (Θερμοκρασία <25°C)

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 1 ή 3 blister των 10 δισκίων ή 2 blister των 15 δισκίων (10 & 20mg).

Κουτί που περιέχει 1 ή 3 blister των 10 δισκίων (40 mg).

Κουτί που περιέχει 1 blister των 10 δισκίων (80 mg).

6.6. Οδηγίες χρήσης & χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Δικαιούχος: Genepharm A.E.

18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος
153 51 Παλλήνη
Αττική

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: Generharm A.E.
18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος
153 51 Παλλήνη
Αττική

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 30-11-2006 (75846)