

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

STATINAL 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

STATINAL 20 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

STATINAL 40 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

STATINAL 80 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg, σιμβαστατίνη

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg, σιμβαστατίνη

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ως συμπληρωματικό της διαίτας 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 λήμμα 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εύρος δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg 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 80 mg ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνίσταται 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 διαίτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. 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 μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι σιμβαστατίνη 40 mg/ημερησίως χορηγούμενη το βράδυ ή 80 mg/ημερησίως διηρημένη σε τρεις δόσεις, δυο των 20 mg κατά τη διάρκεια της ημέρας και μία δόση των 40 mg το βράδυ.

Το STATINAL 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 STATINAL είναι 20 έως 40 mg 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 διαίτα και την άσκηση. Προσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Συνδυασμένη θεραπεία

Το STATINAL είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα 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 ταυτόχρονα με το STATINAL κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως), η δοσολογία του STATINAL δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη η δοσολογία του STATINAL δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως (βλέπε λήμματα 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το STATINAL 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 < 30 ml/min), δόσεις πάνω από 10 mg/ημερησίως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και εάν θεωρηθεί αναγκαίο να χορηγούνται προσεκτικά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά και τους εφήβους. Γι αυτό το STATINAL 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, κετοконаζόλης, αναστολέων πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνης, κλαριθρομυκίνης, τελιθρομυκίνης και νεφαζοδόνης) (βλέπε λήμμα 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια / ραβδομυόλυση

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης (CK) πάνω από 10 φορές 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 αναγωγής στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος της μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης σχετίζεται με τη δοσολογία. Στη βάση δεδομένων μιας κλινικής μελέτης στην οποία 41.050 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) έλαβαν θεραπεία τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,02%, 0,08% και 0,53% για 20, 40 και 80 mg ημερησίως αντιστοίχως. Σ'αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά 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 έως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από την θεραπεία

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

Συνίσταται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση. Προκειμένου να καθιερωθεί μια 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
- Ανεξέλεγκτος 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 μια 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μια στατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν προσδιοριστεί κατά την απουσία αυστηρής εξάσκησης, αυξημένα σημαντικά ($> 5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας 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 στην 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 επίσης λήμμα 4.5)

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβράτων, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ($\geq 1 \text{ g/ημερησίως}$) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Υπάρχει επίσης μια μικρή αύξηση του κινδύνου όταν χορηγείται διλτιαζέμη με σιμβαστατίνη 80 mg.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη 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, διλτιαζέμη (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέϊπ φρουτ και σιμβαστατίνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη ή δόσεις νιασίνης ($\geq 1 \text{ g}$ ημερησίως) που ελαττώνουν τα λιπίδια. Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός και αν το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας σιμβαστατίνης 10 mg ημερησίως με άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης), νιασίνη, κυκλοσπορίνη ή δαναζόλη 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 από μόνα τους.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 mg ημερησίως με αμιδοαρόνη 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, επιμέρους αύξηση (> 3 x ULN) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάστηκε 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 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 80 mg θα πρέπει να κάνουν έναν 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 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 στη γλυκόζη, έλλειψης Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα 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 μια 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)

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για Μυοπάθεια/ Ραβδομύωση.

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
<p><i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4:</i> Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεασών Νεφαζοδόνη</p>	<p>Αντενδείκνυται με σιμβαστατίνη</p>
Γεμφιβροζίλη	Να αποφεύγεται αλλά εάν είναι απαραίτητο, να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) Νιασίνη (≥ 1g ημερησίως)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Αμιοδαρόνη Βεραπαμίλη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Διλτιαζέμη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 40mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Χυμός γκρέϊπ φρουτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπ φρουτ όταν λαμβάνετε σιμβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το σύστημα CYP3A4:

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' 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/ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.4). Γι'αυτό η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. 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 ραβδομύωση 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 ραβδομύωσης είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμμα 4.4). Σε μια κλινική μελέτη εν εξελίξει, έχει αναφερθεί μυοπάθεια σε 6 % σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιοδαρόνη.

Μια ανάλυση των στοιχείων κλινικών μελετών έδειξε περίπου 1% συχνότητα μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 40 ή 80 mg και βεραπαμίλη. Σε μια 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 αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομύωση.

Διλτιαζέμη

Μια ανάλυση διαθέσιμων στοιχείων από κλινικές μελέτες έδειξε συχνότητα 1% μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg και διλτιαζέμη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν 40 mg δεν αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης (βλέπε λήμμα 4.4). Σε μια 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 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία διλτιαζέμης, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομύωση.

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 240 ml χυμού γκρέϊπ φρουτ κατά το πρωί και σιμβαστατίνης κατά το βράδυ οδήγησε επίσης σε 1,9-πλάσια αύξηση. Η λήψη χυμού γκρέϊπ φρουτ κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επιδράσεις της σιμβαστατίνης στην φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο P450 3A4 .Γι'αυτό, δεν αναμένεται να

επιρρέασει τα επίπεδα στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δυο κλινικές μελέτες, η μια σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστεραιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/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 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 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

Το STATINAL 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 γίνει σπάνια αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Ωστόσο σε μια ανάλυση περίπου 200 πιθανολογούμενων εγκυμοσυνών που εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των εγκυμοσυνών ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μια 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 σιμβαστατίνη ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με σιμβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα των μεβαλονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μια 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 STATINAL δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι 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 σιμβαστατίνη δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε λήμμα 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η σιμβαστατίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν οδηγείτε ή χειρίζεσθε 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 παρόμοιος με αυτόν του placebo σ'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 40 mg/ημερησίως σιμβαστατίνη (n= 10.269) ή placebo (n=10.267), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg 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 (4,8% σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg σε σύγκριση με 5,1% των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0,1 % σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg. Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (> 3 x ULN διαπιστώθηκαν με επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίστηκαν στο 0,21% (n=21) των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg σε σύγκριση με 0,09% (n=9) των ασθενών που έλαβαν placebo.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές (> 1/10), Συχνές ($\geq 1/100$, <1/10), 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 υποδορίου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Σπάνιες: μυοπάθεια, ραβδομύλυση (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: αγγειοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζουν στον ερυθματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης (ESR), αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνησμό, φωτοευαισθησία, πυρετό, εξάψεις, δύσπνοια και γενική αδιαθεσία.

Παρακλινικές εξετάσεις:

Σπάνιες: αυξήσεις των τραναμινασών του ορού (αμινοτρανφεράση 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 3,6 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.

Τηλ. κέντρου δηλητηριάσεων: 210 - 7793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας της HMG - CoA αναγωγάσης
Κωδικός ATC: C10A A01

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

Η σιμβαστατίνη 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 την σιμβαστατίνη, 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 απολιποπρωτεΐνη Β, επίσης, μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη 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

σιμβαστατίνη 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 σιμβαστατίνη 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 σιμβαστατίνη 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 των 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. Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27% (συνδυασμένος τελικός στόχος, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα (MI) ή θάνατο από ΣΚΝ, ($p<0,0001$). Η σιμβαστατίνη μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαυκτικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερικών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας νόσου επαναγγείωσης κατά 30% ($p<0,0001$) και 16% ($p=0,006$) αντιστοίχως. Η σιμβαστατίνη 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, η σιμβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών των αγγείων σε μεγαλύτερη έκταση, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης περιφερικών 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 προπάντων αυτών με LDL χοληστερόλη, 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S, αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με σιμβαστατίνη 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, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με διαίτα, μόνιμη παρακολούθηση και είτε σιμβαστατίνη 20 - 40 mg/ημερησίως ($n=2.221$) ή placebo ($n=2.223$) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Η σιμβαστατίνη 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%). Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και έμφραγμα που διαπιστώθηκε στο νοσοκομείο και σιωπηλό μη θανατηφόρο EM) κατά 34%. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη 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.

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 (μεικτή) υπερλιπιδαιμία με σιμβαστατίνη 40 mg και 80 mg, οι μέσες μειώσεις των τριγλυκεριδίων ήταν 28 και 33 % (placebo: 2%) και οι μέσες αυξήσεις της HDL-χοληστερόλης ήταν 13 και 16% (placebo: 3%), αντιστοίχως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σιμβαστατίνη είναι μια ανενεργός λακτόνη, που εύκολα υδρολύεται *in vivo* στο αντίστοιχο β-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA ρεδοουκτάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Η έκταση της υδρόλυσης στο 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-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 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-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 του κυμαινόταν στις 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, γονοτοξικότητα και καρκινογένεση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι 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 στην γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Butylhydroxyanisole (BHA), Ascorbic acid, Citric acid monohydrate, Cellulose microcrystalline, Starch maize pregelatinized, Magnesium stearate, Lactose monohydrate,

Σύνθεση επικάλυψης

Hypromellose, Hyprollose (10, 20, 40 mg), Titanium dioxide (E 171) CI 77891, Talc (10, 20, 40 mg), Iron oxide yellow (E 172) CI 77492 (10, 20, 80 mg.), Iron oxide red (E 172) CI 77491

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

STATINAL 10MG/TAB: 24 μήνες

STATINAL 20MG/TAB: 36 μήνες

STATINAL 40MG/TAB: 24 μήνες

STATINAL 80MG/TAB: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

BT X 30 (BLIST 3X10), blister PVC/ALU

PVC/ALU Blister

Μεγέθη Συσκευασίας:

STATINAL 10MG/TAB: 10 δισκία

STATINAL 20MG/TAB: 10, 30 δισκία

STATINAL 40MG/TAB: 10, 30 δισκία

STATINAL 80MG/TAB: 10, 20, 30 δισκία

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

7. Υπεύθυνος της άδειας κυκλοφορίας

ALET PHARMACEUTICALS ABEE

Αϊδινίου 24,

124 61, Αθήνα

Τηλ: 210 5698610

E-mail: info@aletpharmaceuticals.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STATINAL 10MG/TAB: 22590/03-04-2007 & 18798/18-05-2009

STATINAL 20MG/TAB: 22591/03-04-2007 & 18798/18-05-2009

STATINAL 40MG/TAB: 49369/13-12-2007 & 18798/18-05-2009

STATINAL 80MG/TAB: 22594/03-04-2007 & 18798/18-05-2009

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

STATINAL 10 MG: 15/01/2001

STATINAL 20 MG: 15/01/2001

STATINAL 40 MG: 22/11/2004

STATINAL 80 MG: 22/11/2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2006