

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIMVASTEROL 40 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg, σιμβαστατίνη

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση :

Κάθε δισκίο 40 mg περιέχει 282.9 mg μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα δισκία SIMVASTEROL 40 mg είναι χρώματος λευκού, στρογγυλά με χαραγή, επικαλυμμένα με υμένιο,

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 (HoFH) 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

Δοσολογία

Το 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 SIMVASTEROL. Η συνήθης δόση έναρξης είναι 10 –20 mg /ημερησίως χορηγούμενη 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 χορηγούμενη 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 SIMVASTEROL 40 mg/ημερησίως χορηγούμενη το βράδυ. Το SIMVASTEROL 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.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν λομιταπίδη ταυτόχρονα με SIMVASTEROL, η δόση του SIMVASTEROL δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg/ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η συνήθης δόση της σιμβαστατίνης είναι 20 έως 40 mg/ημερησίως χορηγούμενης 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 SIMVASTEROL είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ενώσεις που απομακρύνουν το χολικό οξύ. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται είτε > 2 ώρες πριν ή > 4 ώρες μετά την χορήγηση της ένωσης που απομακρύνει το χολικό οξύ.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη ταυτόχρονα με φιβράτες εκτός της γεμφιβροζύλης (βλέπε παράγραφο 4.3) ή της φαινοφιβράτης, η δοσολογία της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη ή προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνης, η δοσολογία της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20 mg/ ημερησίως. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμιά αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για παιδιά και εφήβους (αγόρια σταδίου Tanner II 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 σιμβαστατίνη σε παιδιά πριν από την εφηβεία είναι περιορισμένη.

Τρόπος χορήγησης

Το SIMVASTEROL είναι για χορήγηση από το στόμα. Το SIMVASTEROL μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση κατά το βράδυ.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- 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. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης, ή δαναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σε ασθενείς με HoFH ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με δόσεις > 40 mg SIMVASTEROL (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύωση

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλεί μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δέκα φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομύωση 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 δράσης της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα (π.χ. αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης και οξέος σιμβαστατίνης στο πλάσμα), η οποία εν μέρει μπορεί να βασίζεται στην αλληλεπίδραση φαρμάκων τα οποία παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της σιμβαστατίνης και/ή των διαδικασιών μεταφοράς (βλέπε παράγραφο 4.5). ..

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύωση σχετίζεται με την δοσολογία. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, 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 παρακολούθηθηκαν 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 σιμβαστατίνη 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 λάμβαναν 20 mg ημερησίως. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάστηκαν 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 βασισμένες σε στατίνη με παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C). Επομένως η δόση 80 mg του SIMVASTEROL 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 πιθανών 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).

Σε μία κλινική μελέτη κατά την οποία οι ασθενείς που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (μέσος χρόνος παρακολούθησης 3,9 χρόνια), η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 0,05% για τους μη-Κινέζους ασθενείς (n=7.367) σε σύγκριση με 0,24% για Κινέζους ασθενείς (n=5.468). Μολονότι ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σ' αυτή την κλινική μελέτη ήταν Κινέζοι, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν συνταγογραφείται η σιμβαστατίνη σε Ασιάτες ασθενείς και πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αναγκαία δόση.

Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

Μειωμένη λειτουργία των ηπατικών πρωτεϊνών μεταφοράς (OATP) μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση του οξέος της σιμβαστατίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

Μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη λειτουργία ως το αποτέλεσμα της αναστολής μέσω αλληλεπίδρασης με φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T>C.

Ασθενείς που είναι φορείς του αλληλόμορφου γονιδίου SLCO1B1 (c.521T>C) που κωδικοποιεί μία λιγότερο ενεργό πρωτεΐνη OATP1B1 έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση του οξέος της σιμβαστατίνης και αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια που σχετίζεται με μεγάλη δόση σιμβαστατίνης (80 mg) είναι περίπου 1 % γενικά, χωρίς γονιδιακό έλεγχο. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης SEARCH, οι φορείς του ομοζυγωτικού C αλληλόμορφου (ονομάζεται επίσης CC) που έλαβαν θεραπεία με 80 mg έχουν 15 % κίνδυνο για μυοπάθεια μέσα σε ένα χρόνο, ενώ ο κίνδυνος για τους φορείς του ετεροζυγωτικού C αλληλόμορφου (ονομάζεται επίσης CT) είναι 1,5%. Ο κίνδυνος που αντιστοιχεί είναι 0,3% σε ασθενείς που έχουν τον πιο συχνό γονότυπο (TT) (Βλέπε παράγραφο 5.2). Όπου είναι διαθέσιμη, η γονιδιακή κωδικοποίηση σχετικά με την παρουσία του C αλληλόμορφου πρέπει να ληφθεί υπόψιν ως τμήμα της αξιολόγησης οφέλους/κινδύνου πριν από την συνταγογράφηση σιμβαστατίνης 80 mg για εξατομικευμένους ασθενείς και να αποφεύγονται μεγάλες δόσεις σ' αυτούς που βρέθηκε ότι είναι φορείς του γονότυπου CC. Ωστόσο, η απουσία αυτού του γονιδίου κατά την κωδικοποίηση δεν αποκλείει ότι μπορεί να παρουσιασθεί μυοπάθεια.

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 επιστάται 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 καθιερωθεί 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 δυσλειτουργία
- 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες ενόσω 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί..

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (ΑΔΝΜ). Η ΑΔΝΜ χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία του εγγύς μυός και από αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά την διακοπή της αγωγής με στατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με την ίδια μία στατίνη ή έναρξη της αγωγής με μία εναλλακτική στατίνη στη μικρότερη δυνατή δόση.

Ένα 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 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 ραβδομύλυση αυξήθηκε σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του συστήματος CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβιρη, τελαπρεβιρη, νεφαζοδόνη, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat), καθώς και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση 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 ραβδομύλυσης, μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.5). Για ασθενείς με HoFH, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση

λομιταπίδης με σιμβαστατίνη.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς του CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). 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. 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 γκρέϊπ φρουτ και σιμβαστατίνης πρέπει να αποφεύγεται.

Η χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμιφιβροζίλη 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 συγχωρηγείται σκευάσματα συστηματικής χορήγησης φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών μετά το τέλος της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται αναγκαία, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν γίνει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων μερικών θανάτων) σε ασθενείς που ελάμβαναν αυτό το συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.5). 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 συγχωρηγησης 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. Σε ασθενείς με HoFH, η συνδυασμένη χρήση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 40 mg ημερησίως με λομιταπίδη πρέπει να αποφεύγεται. (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 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 συγχωρηγείται 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 (≥ 1 g/ημερησίως), καθένα από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια εάν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία.

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της Ανθεκτικής στον Καρκίνο του Μαστού Πρωτεΐνης (BCRP). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Γι' αυτό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης εξαρτώμενη από την συνταγογραφούμενη δόση. Η

συγχορήγηση ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, **η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μία κλινική μελέτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης 3,9 χρόνια) η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς που βρίσκονταν σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και με καλά ελεγχόμενα επίπεδα LDL-C που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg /ημερησίως με ή χωρίς εξετιμίμπη 10 mg δεν υπήρξε ουσιαστικό όφελος σχετικά με καρδιαγγειακά αποτελέσματα με την προσθήκη νιασίνης (νικοτινικό οξύ) σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως). Ως εκ τούτου, οι γιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν την συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και νιασίνη (νικοτινικό οξύ), σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/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.

Επιπρόσθετα, σ' αυτή τη μελέτη, η συχνότητα της μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24 % για Κινέζους ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg σε σύγκριση με 1,24 % για Κινέζους ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/40 mg συγχορηγούμενη με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2.000 mg/40 mg. Μολονότι ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σ' αυτή την κλινική μελέτη ήταν Κινέζοι,

επειδή η συχνότητα της μυοπάθειας είναι μεγαλύτερη σε Κινέζους από ότι σε μη Κινέζους ασθενείς, η συγχορήγηση σιμβαστατίνης με νιασίνη (νικοτινικό οξύ) σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς.

Η ασπιμόξη είναι δομικά συναφής με την νιασίνη. Παρόλο που η ασπιμόξη δεν έχει μελετηθεί, ο κίνδυνος για τοξικές επιδράσεις που σχετίζονται με τους μύες μπορεί να είναι παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

Δαπτομυκίνη

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και/ή ραβδομυόλυσης με αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη) όταν συγχορηγούνται με δαπτομυκίνη. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την χρήση όταν συνταγογραφούνται αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA με δαπτομυκίνη, καθώς ο καθένας παράγοντας μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια και/ή ραβδομυόλυση όταν χορηγείται μεμονωμένα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του SIMVASTEROL σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Συμβουλευτείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης της δαπτομυκίνης ώστε να λαμβάνετε περαιτέρω πληροφόρηση σχετικά με αυτή την πιθανή αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη) και για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση (Βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσες αυξήσεις (έως $> 3 \times$ ULN) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάστηκαν 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/Ραβδομύολυση*).

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 SIMVASTEROL, διακόψτε αμέσως την θεραπεία. Μην ξεκινήσετε ξανά τη λήψη του SIMVASTEROL 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 πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη 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 καρδιαγγειακού 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>30 kg/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 στατίνη πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 II και άνω και κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηνарχή. 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 στους 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 συμβουλευούνται σχετικά με κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης ενόσω 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-εμμηνарχή.

Έκδοχο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης. Φάρμακα ή φυτικά σκευάσματα τα οποία αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) και/ή διαδικασίες μεταφοράς (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια/ραβδομύωση.

Συμβουλευτείτε τις συνταγογραφούμενες πληροφορίες όλων των φαρμάκων που χρησιμοποιείτε ταυτόχρονα για να έχετε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με την σιμβαστατίνη και/ή την πιθανότητα ενζυμικών αλλαγών ή αλλαγών μεταφορέων και πιθανών αναπροσαρμογών στη δόση και το δοσολογικό σχήμα.

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 ραβδομύωσης, 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 /ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με την συγχορήγηση σιμβαστατίνης με νιασίνη, σε δόσεις οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση παραγόντων 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/Ραβδομύλυση

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
<p><i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, π.χ.:</i></p> <p>Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς πρωτεασών (π.χ.νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Cobicistat</p> <p>Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Γεμφιβροζίλη</p>	Αντενδείκνυνται με σιμβαστατίνη
Αλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Φουσιδικό οξύ	Δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη.
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥ 1g/ημερησίως)	Για Ασιάτες ασθενείς, δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη
Αμιωδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Ελμπασβίρη Γραζοπρεβίρη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Λομιταπίδη	Για ασθενείς με HoFH, να μην υπερβαίνεται η δόση των 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Δαπτομυκίνη	Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη εκτός εάν το όφελος της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)
Χυμός γκρέϊπ φρούτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπ φρούτ 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 ραβδομύλυσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγάσης HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η

ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη, και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στην έκθεση 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, βορικοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat 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 ραβδομύωσης που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και φλουκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια/ραβδομύωση 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 και/ή OATP1B1.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση 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 και/ή OATP1B1 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

Φουσιδικό οξύ

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

Αμιωδαρόνη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση 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.

Αποκλειστές διαύλων Ασβεστίου

- *Βεραπαμίλη*

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση 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 ραβδομύλυση 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 θεραπεία με 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 τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

Λομιταπίδη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με σιμβαστατίνη (βλέπε παραγράφους 4.3, και 4.4). Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με HoFH, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με λομιταπίδη.

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).

Αναστολείς της Πρωτεΐνης Μεταφοράς OATP1B1

Το οξύ της σιμβαστατίνης είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης μεταφοράς OATP1B1. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς OATP1B1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του οξέος σιμβαστατίνης και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αναστολείς της Ανθεκτικής στον Καρκίνο του Μαστού Πρωτεΐνης (BCRP)

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)

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

Χυμός γκρέϊπ φρούτ

Ο χυμός γκρέϊπ φρούτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέϊπ φρούτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέϊπ φρούτ κατά το πρωί και σιμβαστατίνης κατά το βράδυ οδήγησε επίσης σε μία 1,9-πλάσια αύξηση. Η λήψη χυμού γκρέϊπ φρούτ 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 δυσλειτουργία. Συνιστάται στενή παρακολούθηση τέτοιων ασθενών που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό.

Δαπτομυκίνη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και/ή ραβδομυόλυση μπορεί να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA (π.χ. σιμβαστατίνη) και δαπτομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.4)

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: 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 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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το SIMVASTEROL 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 HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 εγκυμοσυνών που παρακολούθηθηκαν προοπτικά και εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη 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 εγκυμοσυνών ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μία

αύξηση κατά 2,5-φορές ή μεγαλύτερη 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 SIMVASTEROL ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με SIMVASTEROL 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 SIMVASTEROL δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με SIMVASTEROL θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε παράγραφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα μελετών σχετικά με τις επιδράσεις της σιμβαστατίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η σιμβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το SIMVASTEROL δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού **μηχανημάτων**. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό **μηχανημάτων**, 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 εικονικό φάρμακο 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 εικονικού φαρμάκου 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 σιμβαστατίνη (n = 10.269) ή εικονικό φάρμακο (n = 10.267), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο 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 σιμβαστατίνη 40 mg, σε σύγκριση με 5,1 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0,1 % σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (> 3 x ULN που 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 εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν 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), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες : αναφυλαξία

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 σιμβαστατίνη 80 mg/ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg/ημερησίως (1,0 % έναντι 0,02 % αντιστοίχως) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Μη γνωστές: τενοντοπάθεια, μερικές φορές επιλεγμένη με ρήξη του τένοντα, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (ΑΔΝΜ)**.

** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (ΑΔΝΜ), μία αυτοάνοση μυοπάθεια,. Η ΑΔΝΜ χαρακτηρίζεται κλινικά από: επίμονη αδυναμία του εγγύς μύος και από αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά την διακοπή της αγωγής με στατίνη. Η βιοψία μύος δείχνει νεκρωτική μυοπάθεια χωρίς σημαντική φλεγμονή. Βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 SIMVASTEROL.

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.
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα εμφάνισης θα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας >5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m², αυξημένος αριθμός τριγλυκεριδίων, ιστορικό υπέρτασης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη 48-εβδομάδων που περιελάμβανε παιδιά και έφηβους (αγόρια σταδίου Tanner II 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 ανεκτικότητα 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).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων,

Μεσογείων 284,

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,

Τηλ: + 30 21 32040380/337,

Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος:

<http://www.eof.gr>

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

Μηχανισμός δράσης

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροξυουξύ, 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.

Η σιμβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και για 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 τη 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 αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης. Η απολιπρωτεΐνη 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υψηλός κίνδυνος για Στεφανιαία Καρδιακή Νόσο (ΣΚΝ) 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 εικονικό φάρμακο 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 εικονικό φάρμακο μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά (1.328 [12,9 %] για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη έναντι 1.507 [14,7 %], για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0,0003$), 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 που δεν σχετίζονται με αγγειακά συμβάματα δεν έφθασε στα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27 % (συνδυασμένο τελικό σημείο, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα (EM) 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 διαδερμικής, διαλυτικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερικών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας 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, τη σιμβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης περιφερικών αγγείων

(χειρουργείο ή αγγειοπλαστική), ακρωτηριασμού των κάτω άκρων ή ελκών των ποδιών, κατά 21 % ($p = 0,0293$). Η αντίστοιχη μείωση του ποσοστού των επεισοδίων ήταν παρόμοια σε κάθε υποομάδα ασθενών που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς στεφανιαία καρδιακή νόσο αλλά οι οποίοι είχαν αγγειοεγκεφαλική νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο, άνδρες και γυναίκες, αυτών που η ηλικία τους ήταν είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στη μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση, και κυρίως αυτών με LDL χοληστερόλη κάτω από 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης με Σιμβαστατίνη 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, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία με δίαιτα, τη συνήθη αγωγή, και είτε σιμβαστατίνη 20-40 mg/ημερησίως ($n = 2.221$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 2.223$) 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 μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Κατά την Μελέτη Αποτελεσματικότητας Επιπλέον Μειώσεων της Χοληστερόλης και Ομοκυστεΐνης (SEARCH) αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με σιμβαστατίνη 80 mg έναντι 20 mg (μέσος χρόνος παρακολούθησης 6,7 χρόνια) σχετικά με αγγειακά επεισόδια μείζονος σημασίας (ΑΕΜΣ), ορίζεται ως θανατηφόρος ΣΚΝ, μη-θανατηφόρο EM, 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. Σιμβαστατίνη 20 mg ($n = 1.553$, 25,7 %) έναντι σιμβαστατίνης 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 $0,35 \pm 0,01$ 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 σιμβαστατίνη 80 mg σε σύγκριση με 0,02 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 20 mg. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάστηκε 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 % (εικονικό φάρμακο: 2 %), αντιστοίχως, και οι μέσες αυξήσεις της HDL-χοληστερόλης ήταν 13 και 16 % (εικονικό φάρμακο: 3 %), αντιστοίχως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια διπλή –τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 175 ασθενείς (99 αγόρια σταδίου Tanner II 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 400 mg/dL και τουλάχιστον ένα από τους γονείς με επίπεδο LDL-C >189 mg/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.

Η σιμβαστατίνη 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 σιμβαστατίνη 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), η σιμβαστατίνη μείωσε την μέση LDL-C κατά 36,8% (εικονικό φάρμακο: 1,1% αύξηση από την αρχική τιμή), Apo B κατά 32,4% (εικονικό φάρμακο: 0,5%), και τη 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 της σιμβαστατίνης 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 της θεραπείας με σιμβαστατίνη κατά την παιδική ηλικία, 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 βήτα-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. 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 δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά και έφηβους.

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 %.

Αποβολή

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 βήτα-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.

Το οξύ της σιμβαστατίνης εισέρχεται ενεργητικά στα ηπατοκύτταρα μέσω του μεταφορέα OATP1B1.

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της Ανθεκτικής στον Καρκίνο του Μαστού Πρωτεΐνης (BCRP).

Ειδικοί πληθυσμοί

SLCO1B1 πολυμορφισμός

Οι φορείς του αλληλόμορφου γονιδίου *SLCO1B1* c.521T>C έχουν μικρότερη δραστηριότητα της *OATP1B1*. Η μέση έκθεση (AUC) του βασικού ενεργού μεταβολίτη, του οξέος της σιμβαστατίνης είναι 120 % σε φορείς του ετεροζυγωτικού (CT) του C αλληλόμορφου και 221 % σε φορείς του ομοζυγωτικού (CC) σε σχέση με αυτό των ασθενών που έχουν τον πιο συχνό γονότυπο (TT). Το αλληλόμορφο γονίδιο C έχει συχνότητα 18% στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό *SLCO1B1* υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για ραβδομύωση (βλέπε παράγραφο 4.4).

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 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

Λακτόζη μονοϋδρική, Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, Μαγνήσιο στεατικό, Μαγνήσιο στεατικό, Βουτυλοϋδροξυανισόλη, Ασκορβικό οξύ, Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό.

Επικάλυψη του δισκίου:

Υπρομελλόζη, υπρολόζη, τιτανίου διοξείδιο E 171 CI 77891

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (< 25°C)

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister από PVC/PVDC και aluminium foil. Κάθε blister περιέχει 10 δισκία και φέρει τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας. Κάθε κουτί περιέχει 1 ή 2 ή 3 ή 6 blisters, δηλαδή 10 ή 20 ή 30 ή 60 δισκία αντίστοιχα και ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη

7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε

Λ. Κηφισίας 44, Monumental Plaza-Κτίριο Α

151 25 Μαρούσι

Τηλ. 210 96 09 960

Φαξ. 210 96 38 438

email: info@libytec.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3195/16-03-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: 29 Νοεμβρίου 2007 / 28 Φεβρουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ