

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 10mg** επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 20mg** επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 40mg** επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ενα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο LIP-DOWN<sup>®</sup> 10MG περιέχει 10mg Simvastatin.

Ενα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο LIP-DOWN<sup>®</sup> 20MG περιέχει 20mg Simvastatin.

Ενα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο LIP-DOWN<sup>®</sup> 40MG περιέχει 40mg Simvastatin.

Για τα έκδοχα βλ. παράγραφο 6.1.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 10mg** είναι ένα ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος ροδακινί, με χαραγή στη μία πλευρά

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 20mg** είναι ένα ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος κιτρινοκαφέ.

**LIP-DOWN<sup>®</sup> 40mg** είναι ένα ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος καφέ-κόκκινο.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

##### Υπερχοληστερολαιμία.

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μεικτής δυσλιπιδαιμίας ως συμπληρωματικό της διαίτας, όταν η απόκριση 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, πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη δόση των 80 mg ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

##### Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και να συνεχίσει με αυτή τη δίαιτα κατά την 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, πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

##### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως χορηγούμενη το βράδυ ή 80 mg ημερησίως διηρημένη σε τρεις δόσεις, δύο των 20 mg κατά την διάρκεια της ημέρας και μία δόση των 40 mg το βράδυ.

Η σιμβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπληρωματική σε άλλες θεραπείες, που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ LDL αφαίρεση) ή εφόσον τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

##### Καρδιαγγειακή πρόληψη

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

##### Συνδυασμένη θεραπεία

Η σιμβαστατίνη είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται είτε 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη χορήγηση ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων.

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

##### Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή η σιμβαστατίνη 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 πρέπει να εξετάζονται με προσοχή και εάν θεωρηθεί αναγκαίο να χορηγούνται προσεκτικά.

#### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παιδιά. Γι' αυτό η συμβαστατίνη δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας

### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη συμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό.
  - Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, αναστολέων HIV πρωτεασών, ερυθρομυκίνης, κλαριθρομυκίνης, τελιθρομυκίνης και νεφαζοδόνης) (βλέπε λήμμα 4.5).
- Κύηση και γαλουχία.(βλέπε λήμμα 4.6).

### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Μυοπάθεια / ραβδομύλυση

Η συμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο(ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας και πολύ σπάνια έχουν εμφανισθεί θάνατοι.Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής ενέργειας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα.

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας/ραβδομύλωσης σχετίζεται με τη δοσολογία. Η συχνότητα σε κλινικές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς παρακολουθούντο προσεκτικά και είχαν αποκλεισθεί ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αλληλεπιδρούσαν, ήταν περίπου 0,03 % για τα 20 mg, 0,08 % για τα 40 mg και 0,4 % για τα 80 mg.

#### Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δεν πρέπει να γίνονται μετά από κοπιαστική 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), πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

#### Πριν από τη θεραπεία

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

αδυναμία.

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

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας > 70 ετών)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- 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 πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής είχε παρουσιάσει προηγουμένως κάποια μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η θεραπεία με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας, πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 x ULN) η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει.

#### Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά τη διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μία στατίνη, πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν προσδιορισθεί, απουσία κοπιαστικής άσκησης, αυξημένα σημαντικά (> 5 x ULN), η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 x ULN, πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε άλλο λόγο, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

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

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

Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης λήμμα 4.5).

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιωδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Υπάρχει επίσης μία 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 HIV πρωτεασών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα παραπάνω φάρμακα. Επιπλέον, 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 γκρέιπ φρουτ και σιμβαστατίνης πρέπει να αποφεύγεται.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, γεμφιβροζίλη ή δόσεις νιασίνης ( $\geq 1$  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 ή κυκλοσπορίνη 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 αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το κλινικό όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου της μυοπάθειας (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

#### Επιδράσεις στο ήπαρ

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσα αύξηση ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) 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 ένα επιπλέον έλεγχο πριν από την ρύθμιση, 3 μήνες μετά την ρύθμιση στη 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 τάση αύξησης και ιδιαίτερα αν

αυξηθούν 3 x ULN και η αύξηση αυτή επιμένει, η σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί.

Το φάρμακο 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.

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών και νιασίνης (νικοτινικό οξύ) ( $\geq 1$  g ημερησίως). Επιπλέον, υπάρχει επίσης μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής με γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και λήμματα 4.2 και 4.4*). Όταν χορηγείται ταυτόχρονα η σιμβαστατίνη και η φαινοφιβράτη, δεν υπάρχει ένδειξη ότι ο κίνδυνος για μυοπάθεια υπερβαίνει το σύνολο των κινδύνων του κάθε μεμονωμένου φαρμάκου. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνωσης και φαρμακοκινητικής για άλλες φιβράτες.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*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 ραβδομυόλυσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται οι ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς HIV πρωτεασών 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 HIV πρωτεασών,

ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη ανενδείκνυται. Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. 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 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 αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4.

#### *Γεμφιβροζίλη*

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

#### *Αμιωδαρόνη και βεραπαμίλη*

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

Μία ανάλυση των στοιχείων κλινικών μελετών έδειξε περίπου 1 % συχνότητα μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 40 ή 80 mg και βεραπαμίλη. Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομύωση.

#### *Διλτιαζέμη*

Μία 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 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 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 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 το πρωί και σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε μία 1,9-πλάσια αύξηση. Η λήψη χυμού γκρέϊπ φρούτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη πρέπει να αποφεύγεται.

#### *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 τη διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις σημειωθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της σιμβαστατίνης αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συνδεθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

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

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

## **4.6. Κύηση και γαλουχία**

### *Κύηση*

Η σιμβαστατίνη 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 μία 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 στο 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 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 μεβாலονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρυνση 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' αυτούς τους λόγους, η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να διαγνωσθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλέπε λήμμα 4.3).

#### *Γαλουχία*

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

#### **4.7. Επίδραση στη ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σιμβαστατίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντες επιπτώσεις στη δυνατότητα να οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, όταν οδηγείτε ή χειρίζεσθε μηχανήματα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί σπάνια ζάλη από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών, που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή με την εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου μετά την έγκρισή του, κατηγοριοποιούνται βάσει της αξιολόγησης του ρυθμού εμφάνισής τους σε μεγάλες, μεγάλης διάρκειας, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν τη 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, αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού και της CK. Κατά την 4S έχουν καταγραφεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Εάν ο ρυθμός εμφάνισης με τη σιμβαστατίνη ήταν μικρότερος ή παρόμοιος με αυτόν του εικονικού φαρμάκου σ' αυτές τις μελέτες και υπήρχαν παρόμοιες αυθόρμητες αναφορές αιτιολογικά σχετιζόμενες, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ως «σπάνιες».

Στη μελέτη HPS (δείτε παράγραφο 5.2.) που περιελάμβανε 20.356 ασθενείς σε θεραπεία με 40mg την ημέρα σιμβαστατίνης (n=10.269) ή εικονικό φάρμακο (n=10.267), τα επίπεδα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 5 ετών, κατά μέσο όρο, της μελέτης. Τα ποσοστά της διακοπής της χρήσης του φαρμάκου λόγω παρενεργειών ήταν συγκρίσιμα (4,8% σε ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg σε σχέση με 5,1% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό εμφάνισης μυοπάθειας ήταν <0,1% σε ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (>3xULN διαπιστώθηκαν με επαναλαμβανόμενες εξετάσεις) εμφανίστηκε στο 0,21% (n=21) των ασθενών που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg συγκρινόμενο με 0,09% (n=9) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομήθηκαν κατά τον ακόλουθο τρόπο: Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές ( $\geq 1/100$ , < 1/10), Ασυνήθεις ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000) συμπεριλαμβανομένων και 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 και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών:

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

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σπάνιες: εξασθένηση

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

Παρακλινικές εξετάσεις:

Σπάνιες: αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση) (βλέπε λήμμα 4.4 *Επιδράσεις στο ήπαρ*), 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.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αναστολέας της HMG CoA αναγωγάσης  
Κατάταξη κατά ATC : C10AA01

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η σιμβαστατίνη η οποία είναι μία ανενεργός λακτόνη, υδρολύεται στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροχουξύ, που έχει ισχυρή δραστηριότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης. Αυτό το ένζυμο καταλύει τη μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό, ένα πρώιμο και καθοριστικό στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Η σιμβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει αμφοτέρως, τις φυσιολογικές 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 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 αποπολιπρωτεΐνη 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 οι λόγοι της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και της LDL-χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη μειώνονται.

#### Μεγάλος 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 (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 θανάτων κατά 18 % από στεφανιαία καρδιακή νόσο (587 [ 5,7 %] έναντι 707 [ 6,9 %], ( $p = 0,0005$ ), απόλυτη μείωση του κινδύνου 1,2 %). Η μείωση θανάτων μη αγγειακής αιτιολογίας δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27 % (συνδυασμένος τελικός στόχος, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή θάνατο από ΣΚΝ ( $p < 0,0001$ )). Η σιμβαστατίνη μείωσε την ανάγκη για διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαλυτικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής ) και περιφερειακών 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, η σιμβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών των αγγείων σε μεγαλύτερη έκταση, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης περιφερειακών αγγείων (χειρουργική επέμβαση 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 αγγειακή εγκεφαλική νόσο ή νόσο των περιφερειακών 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 σε 4.444 ασθενείς με ΣΚΝ και αρχική ολική χοληστερόλη 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). Σ' αυτή τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με δίαιτα, 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 3,3 %). Ο κίνδυνος θανάτων από ΣΚΝ μειώθηκε κατά 42 % (απόλυτη μείωση του κινδύνου 3,5 %). Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και έμφραγμα που διαπιστώθηκε στο νοσοκομείο και σιωπηρό μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) κατά 34 %. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη αγγειακών εγκεφαλικών 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 %), αντιστοίχως και οι μέσες αυξήσεις της HDL-χοληστερόλης ήταν 13 και 16 % (placebo: 3 %), αντιστοίχως.

### **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η σιμβαστατίνη είναι μία ανενεργός λακτόνη, που εύκολα υδρολύεται *in vivo* στο αντίστοιχο β-υδρόξυ οξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Ο ρυθμός της υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ αργός.

#### *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 στη 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.

Από τα φαρμακοκινητικά στοιχεία της σιμβαστατίνης μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση προέκυψε ότι δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

### *Κατανομή*

Η δέσμευση της σιμβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος 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 που αντιστοιχεί σε αυτό που απεκκρίθηκε στη χολή καθώς επίσης το μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β-υδρόξυ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του κυμαίνονταν στις 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο 0,3 % της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας**

Βάσει συμβατικών μελετών σε ζώα σχετικά με τη φαρμακοδυναμική, τοξικότητα εναλλακτικών 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 καμμία εμβρυϊκή δυσπλασία και δεν είχε καμμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του εμβρύου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Pregelatinised maize starch  
Butylated hydroxyanisole (E320)  
Ascorbic acid (E300)  
Citric acid (E330)  
Colloidal anhydrous silica (E551)  
Talc (E553b)  
Magnesium stearate (E470b)

#### Επικάλυψη δισκίου

Hypromellose (E464)  
Red iron oxide (E172)  
yellow iron oxide (E172)  
Triethyl citrate (E1505)  
Titanium dioxide (E171)  
Talc (E553b)  
Povidone K-30

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή

**6.3. Διάρκεια ζωής του προϊόντος**

2 χρόνια.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από τη έκθεση στο φως και την υγρασία.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (Blisters) από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100 δισκία.

*Σημείωση: Πιθανόν να μη διατίθενται στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.*

**6.6. Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*Pharmamatch B.V.*

*Stationsweg Oost 281 D, 3931 ER Woudenberg*

*The Netherlands*

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΤΗΣ ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**