

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### **GLIPAL® (Simvastatin)**

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

GLIPAL®

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, δισκίο περιέχει 20 mg, 40 mg και 80 mg simvastatin, αντίστοιχα.

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1.

#### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, δισκίο.

#### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

##### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

###### Υπερχοληστερολαιμία

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

Θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ως συμπληρωματικό της δίαιτας και των 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, με φυσιολογική 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 της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80 mg /ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιακές 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 GLIPAL®. Η συνήθης αρχική ημερήσια δόση είναι 10 – 20 mg εφάπαξ ημερησίως, χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση, το βράδυ.

Οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων LDL (μεγαλύτερη από 45%) μπορεί να αρχίσουν την θεραπεία με 20 – 40 mg/ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

Αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά πιο πάνω.

#### Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι σιμβαστατίνη 40mg/ ημέρησίως χορηγούμενη το βράδυ ή 80mg/ημερησίως διηρημένο σε τρεις δόσεις, δυο των 20mg κατά τη διάρκεια της ημέρας και μια δόση 40mg το βράδυ.

Το GLIPAL® πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπληρωματικό σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες που μειώνουν τα λιπίδια(π.χ. LDL αφαίρεση) ή εφόσον τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

#### Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η συνήθης δόση του GLIPAL® είναι 20 ως 40 mg/ημερησίως χορηγούμενο ως εφάπαξ δόση το βράδυ σε ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD, με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία). Η θεραπεία με το φάρμακο μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με την δίαιτα και την άσκηση.

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

#### Συνδυασμένη θεραπεία

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

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με το GLIPAL® κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης, που ελαττώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1\text{g/ημερησίως}$ ), η δοσολογία του GLIPAL® δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με GLIPAL® η δοσολογία του GLIPAL® δεν πρέπει να υπερβαίνει 20 mg ημερησίως (βλέπε λήμματα 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με GLIPAL®, η δοσολογία του GLIPAL® δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως ( βλέπε 2.4 και 2.5).

#### Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το GLIPAL® δεν υφίσταται σημαντική απέκκριση από τη νεφρική οδό, δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30 \text{ ml/min}$ ), δόσεις πάνω από 10 mg/ημερησίως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και εάν θεωρηθεί αναγκαίο να χορηγούνται προσεκτικά.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας.

#### Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά

και τους εφήβους. Γι' αυτό το GLIPAL® δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Μυοπάθεια / ραβδομύωση

Το GLIPAL® όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης (CK) πάνω από 10 φορές 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 εμφανιστεί θάνατοι. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια αυξήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα ανασταλτικής ενέργειας της HMG-CoA αναγωγής στο πλάσμα.

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος της μυοπάθειας/ραβδομύωσης σχετίζεται με την δοσολογία. Στη βάση δεδομένων μιας κλινικής μελέτης στην οποία 41.050 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) έλαβαν θεραπεία τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,02%, 0,08% και 0,53% για 20, 40 και 80 mg/ημερησίως, αντιστοίχως. Σ' αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις, είχαν αποκλεισθεί.

#### *Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης*

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατινίνης CK δεν πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε ευνόητη διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της.

Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (>5 X ULN), θα πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

#### Πριν από την θεραπεία

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

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες που προδιαθέτουν για ραβδομύωση. Προκειμένου να καθιερωθεί μια αρχική τιμή αναφοράς, θα πρέπει

να γίνει μέτρηση της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

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

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

#### *Κατά την διάρκεια της θεραπείας*

Εάν παρουσιαστεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μια στατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν προσδιοριστεί κατά την απουσία αυστηρής εξάσκησης, αυξημένα σημαντικά (>5 X ULN), η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 X ULN, πρέπει να ληφθεί υπόψη.

#### *Διακοπή της θεραπείας*

Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

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

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

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

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ( $\geq 1$  g/ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

Υπάρχει επίσης μία μικρή αύξηση του κινδύνου όταν χορηγείται διλτιαζέμη με

σιμβαστατίνη 80 mg.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, 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 την διάρκεια αυτής της θεραπείας.

Επιπλέον, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπ φρούτ και σιμβαστατίνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη ή δόσεις νιασίνης ( $\geq 1$  g / ημερησίως), που ελαττώνουν τα λιπίδια.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας σιμβαστατίνης 10 mg ημερησίως με άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης), νιασίνη, κυκλοσπορίνη ή δαναζόλη θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου από αυτούς τους συνδυασμούς (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

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

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

#### Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσα αύξηση ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) των τρανσαμινασών του ορού, παρουσιάστηκε σε μερικούς ενήλικες ασθενείς που έλεβαν 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 τη τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά τη τιτλοποίηση στην δοσολογία των 80 mg και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ. κάθε εξάμηνο) για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή και σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να επαναλαμβάνονται αρκετά συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αύξηση, και ιδιαίτερα αν αυξηθούν  $3 \times \text{ULN}$  και η αύξηση αυτή επιμένει, η σιμβαστατίνη θα πρέπει να

διακοπεί.

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

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

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

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

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

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

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

<b>Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για Μυοπάθεια / Ραβδομυόλυση.</b>	
Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
Ισχυροί αναστολείς CYP3A4 Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεασών Νεφαδοζόνη	<b>Αντενδύκνυνται με σιμβαστατίνη</b>
Γεμφιβροζίλη	Να αποφεύγεται αλλά εάν είναι απαραίτητο, να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.

Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) Νιασίνη ( $\geq 1$ g ημερησίως)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Αμιοδαρόνη Βεραπαμίλη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Διλτιαζέμη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Χυμός γκρέϊπ φρούτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπ φρούτ όταν λαμβάνετε σιμβαστατίνη.

### *Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη*

#### *Αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν 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 η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV και νεφαδοζόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10πλάσια αύξηση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο ενεργός β-υδροξυοξύ μεταβολίτης). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

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

#### *Κυκλοσπορίνη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2. και 4.4.). Γι' αυτό η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη έδειξε ότι αυξάνει την AUC των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προκύπτει προφανώς εν μέρει από την αναστολή του CYP3A4.

#### *Δαναζόλη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2. και 4.4.).

#### *Γεμφιβροζίλη*

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές πιθανόν λόγω της αναστολής της αντίδρασης δημιουργίας γλυκουρονικών ενώσεων

(βλέπε λήμματα 4.2. και 4.4.).

#### *Αμιοδαρόνη και βεραπαμίλη*

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

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

#### *Διλτιαζέμη*

Μια ανάλυση διαθέσιμων στοιχείων από κλινικές μελέτες έδειξε συχνότητα 1% μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg και διλτιαζέμη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν 40 mg δεν αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης (βλέπε λήμμα 4.4.). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης προκάλεσε αύξηση 2,7 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι' αυτό η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία διλτιαζέμης, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομύωση.

#### *Χυμός γκρέϊπ 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 7πλάσια 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 μια 1,9πλάσια αύξηση. Η λήψη του χυμού γκρέϊπ φρούτ κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

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

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο P450 3A4. Γι' αυτό δεν αναμένεται να επιρεάσει 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 διασφαλιστεί ότι δεν έχει εμφανιστεί 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 άλλες στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

#### **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 σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μια ανάλυση περίπου 200 πιθανολογούμενων εγκυμοσυνών που εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA 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 αποκλειστεί μια μεγαλύτερη αύξηση κατά 2,5 φορές συγγενών ανωμαλιών πάνω από την αρχική συχνότητα.

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

##### *Γαλουχία*

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

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σιμβαστατίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί σπάνια ζάλη από την εμπειρία του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

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

#### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:**

Σπάνιως 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, κνίδωση, αλωπεκία

#### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών:**

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

## **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

**Σπάνιες:** ασθένεια

Σπανίως έχει αναφερθεί σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιλαμβάνει ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον στον ερυθματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα και αρθραλγία, κνησμό, φωτοευαισθησία, πυρετό, εξάψεις, δύσπνοια και γενική αδιαθεσία.

### **Παρακλινικές εξετάσεις:**

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

Κωδικός ATC: C10A A01

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής

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

Η σιμβαστατίνη έχει δείξει ότι μειώνει τις φυσιολογικές αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL- χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με 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/ή τον αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης.

Η απολιποπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη αυξάνει μέτρια την HDL χοληστερόλη και μειώνει τα τριγλυκερίδια, TG, του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και της LDL- προς την HDL- χοληστερόλη μειώνεται.

## Μεγάλος κίνδυνος για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) ή Προϋπάρχουσα Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας (HPS), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με σιμβαστατίνη σε 20,536 ασθενείς (ηλικίας 40 – 80 ετών), με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία, και με στεφανιαία καρδιακή νόσο, άλλη αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την μελέτη 10,269 ασθενείς έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg/ημερησίως και 10,267 ασθενείς έλαβαν placebo για ένα διάστημα κατά μέσο όρο 5 ετών. Κατά την έναρξη 6,793 ασθενείς (33%) είχαν επίπεδα LDL-C κάτω από 116 mg/dL, 5,063 ασθενείς (25%) είχαν επίπεδα μεταξύ 116 mg/dL και 135 mg/dL και 8,680 ασθενείς (42%) είχαν επίπεδα μεγαλύτερα από 135 mg/dL.

Η θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg/ημερησίως όταν συγκρίθηκε με placebo μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της ολικής θνησιμότητας κατά (1,328 [12,9%] για τους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη έναντι 1,507 [14,7 %], για τους ασθενείς που έλαβαν placebo ( $p = 0,0003$ ), λόγω της μείωσης θανάτων κατά 18% από στεφανιαία καρδιακή νόσο (587 [5,7%] έναντι 707 [6,9%], ( $p = 0,0005$ ), απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 1,2%). Η μείωση θανάτων μη αγγειακής αιτιολογίας δεν αποκτά στατιστικά σημασία. Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27% (συνδυασμένος τελικός στόχος, που, περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα (MI) ή θάνατο από ΣΚΝ ( $p < 0,0001$ ). Η σιμβαστατίνη μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαυλικής 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 (χειρουργείο ή αγγειοπλαστική), ακρωτηριασμός των κάτω άκρων ή έλκη των ποδιών, κατά 21% ( $p = 0,0293$ ). Η αντίστοιχη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων ήταν παρόμοια σε κάθε υποομάδα ασθενών που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς στεφανιαία καρδιακή νόσο αλλά οι οποίοι είχαν αγγειοεγκεφαλική νόσο ή νόσο των περιφερειακών αγγείων, άνδρες και γυναίκες, αυτών που η ηλικία τους είναι είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στη μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση, και προπάντων αυτών με LDL χοληστερόλη 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με σιμβαστατίνη στην ολική θνησιμότητα αξιολογήθηκε σε 4,444 ασθενείς με ΣΚΝ και αρχική ολική χοληστερόλη 212 – 309 mg/dL (5,5 – 8,0 mmol/l). Σ' αυτή τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή – τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με δίαιτα, μόνιμη παρακολούθηση και είτε σιμβαστατίνη 20-40 mg/ημερησίως ( $n = 2,221$ ) ή placebo ( $n = 2,223$ ) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Η σιμβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτων κατά 30% (απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 3,3%).

Ο κίνδυνος θανάτων από ΣΚΝ μειώθηκε κατά 42% (απόλυτη μείωση του κινδύνου στο 3,5%). Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και έμφραγμα που διαπιστώθηκε στο νοσοκομείο και σιωπηλό μη θανατηφόρο EM) κατά 34%. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη

μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων (εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) κατά 28%. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

#### Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

#### *Απορρόφηση*

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

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

#### *Κατανομή*

Η δέσμευση της σιμβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της είναι > 95%.

#### *Απέκκριση*

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Βάσει συμβατικών μελετών σε ζώα σχετικά με την φαρμακοδυναμική, τοξικότητα

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

#### Πυρήνας

Butylated hydroxyanisole, Ascorbic acid, Citric Acid Monohydrate, Cellulose Microcrystalline, Starch pregelatinized, Magnesium stearate, Lactose monohydrate, Ethanol, Purified water,

#### Επικάλυψη 20 mg

Hypromellose, Hyprollose, Titanium dioxide CI 77891-E171, Talc, Iron oxide CI77491-E172 (red) , Iron oxide E 172, CI 77492 (yellow).

#### Επικάλυψη 40 mg

Hypromellose, Hyprollose, Titanium dioxide CI 77891-E171, Talc

#### Επικάλυψη 80 mg

Hypromellose, Hyprollose, Titanium dioxide CI 77891-E171, Talc, Iron oxide CI77491-E172 (red).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 30^{\circ} \text{C}$

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

Να προφυλάσσεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το GLIPAL<sup>®</sup> των 20 mg, 40mg και 80mg διατίθεται σε κουτιά των 10, 20 και 30 δισκίων επικαλυμμένων με υμένιο.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

IASIS PHARMA  
Λεωφ. Φυλής 137,  
134 51 Καματερό Αττικής  
ΕΛΛΑΔΑ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**GLIPAL® 20 mg : 86466/09/17-05-2010**

**GLIPAL® 40 mg : 77725/10/11-03-2011**

**GLIPAL® 80 mg : 17124/17-5-2010**

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

**GLIPAL® 20 mg : 13-02-2006**

**GLIPAL® 40 mg : 13-02-2006**

**GLIPAL® 80 mg : 13-02-2006**

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

**30-11-2006**