

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Simvastatin/Mylan 10 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Simvastatin/Mylan 20 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Simvastatin/Mylan 40 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg του δραστικού συστατικού σιμβαστατίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg του δραστικού συστατικού σιμβαστατίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg του δραστικού συστατικού σιμβαστατίνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Λακτόζη μονοϋδρική (πυρήνας δισκίου και επικάλυψη δισκίου)
72,03 mg ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λακτόζη μονοϋδρική (πυρήνας δισκίου και επικάλυψη δισκίου)
144,06 mg ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λακτόζη μονοϋδρική (πυρήνας δισκίου)
281,72 mg ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυδεξτρόζη (επικάλυψη δισκίου μόνο)
3,84mg ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (περιέχει NMT 4% γλυκόζη και NMT 2% σορβιτόλη (E420))

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα Simvastatin/Mylan 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι χρώματος “σκούρο ροδακινί προς ροζ”, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την ένδειξη “G” στη μια πλευρά και “SM” εγκοπή “10” στην άλλη.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

Τα Simvastatin/Mylan 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι χρώματος “σκούρου κιτρινο-καφέ”, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την ένδειξη “G” στη μια πλευρά και “SM” διαχωριστική γραμμή “20” στην άλλη.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Τα Simvastatin/Mylan 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι χρώματος ροζ, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν την ένδειξη “G” στη μια πλευρά και “SM40” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή της δυσλιπιδαιμίας μικτού τύπου, 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 ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (HoFH) ως συμπληρωματικό της δίαιτας και άλλων θεραπειών μείωσης των λιπιδίων (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 φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ως συμπληρωματική αγωγή στη διόρθωση 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/ημέρα σιμβαστατίνης χορηγούμενα το βράδυ από του στόματος, ως εφάπαξ δόση. Η αναπροσαρμογή δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων, μέχρι τη μέγιστη δόση των 80 mg/ημέρα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, στους οποίους οι θεραπευτικοί στόχοι δεν επιτεύχθηκαν με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί μια καθιερωμένη δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης και να την συνεχίζει και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σιμβαστατίνη. Η συνήθης εναρκτήρια δόση είναι 10-20 mg/ημέρα χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Οι ασθενείς για τους οποίους απαιτείται μεγάλη (μεγαλύτερη από 45%) μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης (LDL-C) μπορούν να αρχίσουν τη θεραπεία με 20-40 mg/ημέρα, χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Αναπροσαρμογή της δοσολογίας, εφόσον απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται όπως καθορίστηκε παραπάνω.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη εναρκτήρια δοσολογία είναι 40 mg σιμβαστατίνης /ημέρα, χορηγούμενα το βράδυ. Το Simvastatin/Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπληρωματικό σε άλλες

υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή εφόσον τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

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

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η συνήθης δόση σιμβαστατίνης είναι 20 έως 40 mg/ημέρα, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση το βράδυ σε ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ, με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία). Η θεραπεία με το φάρμακο μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με τη δίαιτα και την άσκηση. Αναπροσαρμογή της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται όπως καθορίστηκε παραπάνω.

Συνδυασμένη θεραπεία

Η σιμβαστατίνη είναι αποτελεσματική μόνη της ή όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων. Η χορήγησή του θα πρέπει να γίνεται είτε > 2 ώρες πριν ή > 4 ώρες μετά τη χορήγηση της ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη ταυτόχρονα με φιβράτες εκτός της γεμφιβροζίλης (βλέπε παράγραφο 4.3) ή της φαινοφιβράτης, η δόση σιμβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ημέρα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη διλτιαζέμη ή προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη, η δόση σιμβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα (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/ημέρα θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά και, εάν θεωρηθούν αναγκαίες, να χορηγούνται με προσοχή.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα έτος μετά την ηλικία έναρξης της εμμηνου ρύσης, ηλικίας 10-17 ετών), η συνιστώμενη συνήθης εναρκτήρια δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως το βράδυ. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να ακολουθούν καθιερωμένη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με τη σιμβαστατίνη. Η δίαιτα αυτή θα πρέπει να συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με τη σιμβαστατίνη.

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 10-40 mg/ημέρα, ενώ η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 40 mg/ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το συνιστώμενο

θεραπευτικό στόχο κατά τις παιδιατρικές θεραπευτικές συστάσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι αναπροσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα.

Η εμπειρία με τη σιμβαστατίνη σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας είναι περιορισμένη.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Η σιμβαστατίνη μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού
- Κύηση και θηλασμός (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), βοσεπρεβίρη, 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 (Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία) ταυτόχρονη χορήγηση λομιταπίδης με δόσεις > 40 mg σιμβαστατίνης (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια/Ραβδομύολυση

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλεί μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης (CK) πάνω από το δεκαπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN).

Η μυοπάθεια κάποιες φορές παίρνει τη μορφή ραβδομύολυσης, με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δευτερογενώς ως προς τη μυοσφαιρινουρία, και πολύ σπάνια έχουν παρουσιασθεί θάνατοι. Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται με την αύξηση των επιπέδων της ανασταλτικής δραστηριότητας 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 ισχύει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύολυσης είναι δοσοεξαρτώμενος. Τα δεδομένα από μία κλινική μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε σιμβαστατίνη σε 41.413 ασθενείς εκ των οποίων οι 24.747 (περί το 60 %) συμμετείχαν στις μελέτες με διάμεση περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 4 ετών, καταδεικνύουν πως η επίπτωση της μυοπάθειας ήταν περίπου 0,03 %, 0,08 % και 0,61 % στη δόση των 20, 40 και 80 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών, οι

ασθενείς παρακολουθήθηκαν με προσοχή και αποκλείστηκε η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων με αλληλεπιδράσεις.

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία χορηγήθηκε αγωγή με σιμβαστατίνη στη δόση των 80 mg/ημέρα σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (μέση περίοδος παρακολούθησης 6,7 έτη), η επίπτωση της μυοπάθειας ήταν περίπου 1,0% συγκριτικά με 0,02% για τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg/ημέρα. Τα μισά περίπου από αυτά τα περιστατικά μυοπάθειας σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της αγωγής. Η επίπτωση της μυοπάθειας κατά τη διάρκεια κάθε επόμενου έτους αγωγής ήταν περίπου 0,1% (Βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη στη δόση των 80 mg συγκριτικά με άλλες θεραπείες βασισμένες σε στατίνες με παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση της LDL-C. Για το λόγο αυτό, η σιμβαστατίνη στη δόση των 80-mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπερχοληστερολαιμία και υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών στους οποίους δεν έχουν επιτευχθεί οι θεραπευτικοί στόχοι με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερσκελίσουν τους δυνητικούς κινδύνους. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη στη δόση των 80 mg στους οποίους απαιτείται αλληλεπιδρών παράγοντας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται χαμηλότερη δόση σιμβαστατίνης ή σχήμα εναλλακτικής στατίνης με χαμηλότερο δυναμικό φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (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 μια κλινική μελέτη, κατά την οποία ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα (με μέσο όρο παρακολούθησης των ασθενών 3.9 χρόνια), η επίπτωση της μυοπάθειας ήταν περίπου 0,05% για τους ασθενείς που δεν ανήκουν στην Κινέζικη φυλή (n=7367), σε σχέση με το ποσοστό 0.24% για τους ασθενείς που ανήκουν στην φυλή αυτή (n=5468). Επειδή ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που έλαβε μέρος σε αυτή την κλινική μελέτη ήταν της Κινέζικης φυλής, προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται κατά τη συνταγογράφηση σιμβαστατίνης σε ασθενείς που ανήκουν σε Ασιατικό πληθυσμό και η χαμηλότερη δυνατή δόση θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Μειωμένη λειτουργία πρωτεϊνών-μεταφορέων

Η μειωμένη λειτουργία των ηπατικών OATP πρωτεϊνών-μεταφορέων μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του οξέος της σιμβαστατίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο για μυοπάθεια και ραβδομύλυση. Η μείωση της λειτουργίας μπορεί να προκύψει λόγω αναστολής από αλληλεπιδρώντα φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς που είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T>C.

Οι ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο γονίδιο SLCO1B1 (c.521T>C), που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη OATP1B1 με μειωμένη δραστηριότητα έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας που συνδέεται με υψηλές δόσεις (80 mg) σιμβαστατίνης είναι περίπου 1 % γενικά, χωρίς γενετικό έλεγχο. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης SEARCH, τα άτομα που είναι ομοζυγώτες φορείς του C αλληλόμορφου (καλούνται και CC) και λαμβάνουν αγωγή με 80 mg διατρέχουν σε ποσοστό 15% κίνδυνο μυοπάθειας εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος στα άτομα που είναι ετερόζυγώτες φορείς του C αλληλόμορφου (CT) είναι 1,5%. Ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 0,3% στους ασθενείς με το γονότυπο που εμφανίζεται συχνότερα (TT) (βλέπε παράγραφο 5.2). Όπου υπάρχει η δυνατότητα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας γενετικού ελέγχου για παρουσία του αλληλόμορφου C στα πλαίσια της εκτίμησης οφέλους-κινδύνου πριν από τη συνταγογράφηση σιμβαστατίνης στη δόση των 80 mg για κάθε ασθενή ξεχωριστά και θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση υψηλών δόσεων στα άτομα που θα

βρεθεί ότι φέρουν γονότυπο CC. Ωστόσο, η απουσία του εν λόγω γονιδίου κατά το γενετικό έλεγχο δεν αποκλείει την εμφάνιση της μυοπάθειας.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά Άνοσο-διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (ΑΔΝΜ) κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με μερικές στατίνες. Η ΑΔΝΜ κλινικώς χαρακτηρίζεται από επίμονη εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένη κινάση της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία εμμένουν ακόμα και μετά την διακοπή της θεραπείας με στατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μέτρηση της κινάσης της κρεατινίνης

Οι μετρήσεις της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας για την αύξηση της CK, επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη της θεραπείας ($> 5 \times \text{ULN}$), θα πρέπει να μετρώνται και αργότερα, εντός 5 έως 7 ημερών, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από τη θεραπεία

Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή σε όλους τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με σιμβαστατίνη, ή στους οποίους η δόση της σιμβαστατίνης αυξάνεται, για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να τους συστήνεται να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

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

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)
- Θηλυκού γένους
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Ανεξέλεγκτος υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης
- Κατάχρηση αλκοόλ.

Σε τέτοιες καταστάσεις, ο κίνδυνος από τη θεραπεία θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος, και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής έχει προηγουμένως παρουσιάσει μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η έναρξη θεραπείας με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη ($> 5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες σε ασθενή κατά την διάρκεια της θεραπείας του με στατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα βρεθούν σημαντικά αυξημένα ($> 5 \times \text{ULN}$) χωρίς να έχει προηγηθεί έντονη άσκηση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα της CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο να διακοπεί η θεραπεία. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε άλλο λόγο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επιστρέψουν στο φυσιολογικό, τότε

μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με τη στατίνη ή έναρξη της αγωγής με μία εναλλακτική στατίνη, στη μικρότερη δυνατή δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

Σε ασθενείς στους οποίους η δόση τιτλοποιήθηκε στα 80 mg, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της CK καθώς μπορεί να είναι χρήσιμη στον εντοπισμό των υποκλινικών περιστατικών μυοπάθειας. Δεν μπορεί ωστόσο να διασφαλιστεί πως αυτή η παρακολούθηση θα αποτρέψει την εμφάνιση μυοπάθειας.

Η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μερικές ημέρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση μείζονος σημασίας και όποτε ανακύπτει οποιαδήποτε ιατρική ή χειρουργική κατάσταση μείζονος σημασίας.

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

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται σημαντικά με την ταυτόχρονη χρήση σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), βοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, νεφαζοδόνη, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat) καθώς και γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη. Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται επίσης με την ταυτόχρονη χρήση αμιωδαρόνης, αμλοδιπίνης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης με ορισμένες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες (βλ. Παράγραφο 4.5). Για ασθενείς με ΗοFH, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση λομιταπίδης με σιμβαστατίνη.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χρήση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη), βοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Εάν η αγωγή με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η αγωγή με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά (και η χρήση εναλλακτικής στατίνης να εξεταστεί) κατά την διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η σιμβαστατίνη συνδυάζεται με ορισμένους λιγότερο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ και σιμβαστατίνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η χρήση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, η δόση της σιμβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη μαζί με άλλες φιβράτες, εκτός της φαινοφιβράτης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται φαινοφιβράτη μαζί με σιμβαστατίνη, καθώς και τα δύο φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία.

Η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα του φουσιδικού οξέως ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Στους ασθενείς στους οποίους η συστηματική χρήση του φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία

με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια αγωγής με φουσιδικό οξύ. Υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που έλαβαν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς συμβουλευονται να ζητούν ιατρική συμβουλή επειγόντως, σε περίπτωση που παρατηρήσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα όπως μυϊκή αδυναμία, άλγος ή ευαισθησία.

Επανάραξη της θεραπείας με στατίνες μπορεί να γίνει 7 ημέρες μετά την τελευταία λήψη φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, κατά τις οποίες παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, πχ για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης σιμβαστατίνης και φουσιδικού οξέος, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και κάτω από προσεκτική ιατρική παρακολούθηση.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 mg ημερησίως μαζί με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη θα 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).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα, που είναι γνωστό πως έχουν μέτρια ανασταλτική δράση επί του CYP3A4, ταυτόχρονα με τη σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις σιμβαστατίνης, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Κατά τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης με κάποιον μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου κατά 2-5 φορές), η αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Για κάποιους συγκεκριμένους μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 πχ τη διλτιαζέμη, συνιστάται η μέγιστη δόση των 20mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της Ανθεκτικής στον Καρκίνο του Μαστού Πρωτεΐνης (BCRP). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς του BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες στο πλάσμα συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας: κατά συνέπεια, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προσαρμογή της δόσης σιμβαστατίνης, ανάλογα με τη συνταγογραφούμενη δόση. Η συγχορήγηση ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν συσχετιστεί σπάνια περιστατικά μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα), έκαστο από τα οποία μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια όταν δίδεται ως μονοθεραπεία.

Σε μια κλινική μελέτη (με μέσο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών 3,9 έτη), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με καλά ελεγχόμενα επίπεδα LDL-C, που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα με ή χωρίς εξετιμίβη 10mg, δεν παρατηρήθηκε οριακό όφελος στην καρδιαγγειακή έκβαση, με την προσθήκη δόσεων τροποποίησης των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικού οξέος). Επομένως, κατά τη συνταγογράφηση συνδυασμένης θεραπείας με σιμβαστατίνη και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος), που τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα) ή προϊόντων που περιέχουν νιασίνη, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να σταθμίζουν με προσοχή τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους

και θα πρέπει να παρακολουθούν με προσοχή τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού άλγους, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των αρχικών μηνών της θεραπείας και όταν αυξάνεται η δόση κάποιου από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Επιπλέον, σε αυτήν τη μελέτη, το ποσοστό μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24% για τους ασθενείς που ανήκουν στην Κινέζικη φυλή και λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg ή εξετιμίβη/σιμβαστατίνη 10/40mg, σε σύγκριση με το ποσοστό των 1,24% για τους ασθενείς της Κινέζικης φυλής, που λάμβαναν σιμβαστατίνη 40mg ή εξετιμίβη/σιμβαστατίνη 10/40mg συγχωρηγούμενη με παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη 2000 mg/40 mg. Καθώς ο μόνος Ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτή την μελέτη ήταν της Κινέζικης φυλής και επειδή η επίπτωση μυοπάθειας είναι υψηλότερη στους ασθενείς της Κινέζικης φυλής από ότι στους ασθενείς που δεν ανήκουν σε αυτήν, η συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα), δεν συνιστάται στους ασθενείς Ασιατικής φυλής.

Η ασιπιμόξη δομικά σχετίζεται με τη νιασίνη. Αν και η ασιπιμόξη δεν έχει μελετηθεί, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικών επιδράσεων που σχετίζονται με τους μύες είναι πιθανόν παρόμοιος με αυτόν της νιασίνης.

Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμέρους αυξήσεις (έως > 3 x ULN) των τρανσαμινασών του ορού έχουν εμφανισθεί σε λίγους ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Όταν η σιμβαστατίνη διακόπηκε προσωρινά ή τελείως σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα των τρανσαμινασών συνήθως επανέρχονταν αργά στα προ της θεραπείας επίπεδα.

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και έκτοτε, όποτε ενδείκνυται κλινικώς. Ασθενείς στους οποίους τιτλοποιείται δόση των 80 mg θα πρέπει να κάνουν μία επιπλέον εξέταση πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στη δοσολογία των 80 mg και στη συνέχεια περιοδικά (π.χ. κάθε εξάμηνο) κατά τον πρώτο χρόνο της αγωγής. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό, πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή και σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επαναλαμβάνονται οι μετρήσεις αμέσως και στη συνέχεια να διενεργούνται συχνότερα.

Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αυξητική τάση, και ιδιαίτερα αν αυξηθούν έως 3 x ULN και η αύξηση αυτή επιμένει, η σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να ληφθεί υπόψη πως η ALT έχει μυϊκή προέλευση και συνεπώς η αύξηση της ALT με την αύξηση της CK μπορεί να υποδηλώνει μυοπάθεια (βλέπε παραπάνω *Μυοπάθεια/Ραβδομύωση*).

Υπήρξαν αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που έλαβαν στατίνες συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σιμβαστατίνη σημειωθεί ηπατική βλάβη με κλινικά συμπτώματα και / ή υπερχολερυθριναιμία ή ίκτερο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Εάν δεν διαπιστωθεί εναλλακτική αιτιολογία, η σιμβαστατίνη δε θα πρέπει να ξαναρχίζει.

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

Όπως και με άλλους παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια, έχουν αναφερθεί μέτριες (< 3 x ULN) αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού μετά από θεραπεία με σιμβαστατίνη. Αυτές οι

μεταβολές που εμφανίστηκαν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη ήταν συχνά παροδικές, δε συνοδεύονταν από συμπτώματα και δεν απαιτήθηκε εξ' αιτίας τους διακοπή της θεραπείας.

Σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν πως οι στατίνες ως φαρμακευτική κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε μερικούς ασθενείς, με υψηλό κίνδυνο για μελλοντικό διαβήτη, μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία σε βαθμό που η τυπική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη. Ο κίνδυνος αυτός ωστόσο, υπερσκελίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου που σημειώνεται με τις στατίνες και συνεπώς δε θα πρέπει να είναι λόγος διακοπής της θεραπείας με τις στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, ειδικά κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας (κόπωση, μείωση σωματικού βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει η υποψία πως ο ασθενής εμφάνισε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με τις στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιμβαστατίνης σε ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια μιας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης που διεξάχθηκε σε έφηβα αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και σε κορίτσια τουλάχιστον ένα έτος μετά την έναρξη της εμμηνου ρύσης. Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σιμβαστατίνη, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. **Δεν έχουν μελετηθεί δόσεις που υπερβαίνουν τα 40 mg σε αυτό τον πληθυσμό.** Στην παραπάνω περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν υπήρξε ανιχνεύσιμη επίδραση στην ανάπτυξη ή στη σεξουαλική ωρίμανση των εφήβων αγοριών ή κοριτσιών, ή οποιαδήποτε επίδραση στη χρονική διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου στα κορίτσια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1). Θα πρέπει να παρέχεται στις έφηβες που βρίσκονται υπό θεραπευτική αγωγή με σιμβαστατίνη, πληροφόρηση σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6). Σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών, δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα για περίοδο θεραπείας > 48 εβδομάδων και δεν είναι γνωστές οι μακροχρόνιες επιδράσεις στη σωματική, τη νοητική και τη σεξουαλική ωρίμανση. Η σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κάτω των 10 ετών, ούτε σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας και σε κορίτσια πριν από την έναρξη της εμμηνου ρύσης.

Έκδοχο:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40 mg περιέχουν μικρές ποσότητες γλυκόζης και σορβιτόλης (E420) στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν 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 πραγματοποιηθεί μόνο στους ενήλικες.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών. Επιπλέον, υπάρχει μία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με τη γεμιφιβροζίλη, η οποία οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις* και παραγράφους 4.3 και 4.4). Όταν χορηγείται ταυτόχρονα σιμβαστατίνη και φαινοφιβράτη, δεν υπάρχει ένδειξη ότι ο κίνδυνος μυοπάθειας υπερβαίνει το άθροισμα των μεμονωμένων κινδύνων κάθε φαρμάκου. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνησης και φαρμακοκινητικής για άλλες φιβράτες.

Έχουν συσχετιστεί σπάνια περιστατικά μυοπάθειας/ραβδομύωσης με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και δόσεων νιασίνης που τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι οδηγίες συνταγογράφησης για τους παράγοντες με τους οποίους σημειώνονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί (περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο κείμενο, βλέπε επίσης παραγράφους 4.2, 4.3, και 4.4).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης

Παράγοντες που Αλληλεπιδρούν	Συστάσεις συνταγογράφησης
<i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 :</i> Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοκοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεασών (π.χ. νελφίναβιρη) Βοσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη	Αντενδείκνυνται σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη

Νεφαζοδόνη Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Γεμφιβροζίλη	
Άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10 mg σιμβαστατίνης ημερησίως
Φουσιδικό οξύ	Δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη.
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥ 1 g/ημέρα)	Για τους ασθενείς της Ασιατικής φυλής, 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.
Χυμός γκρέιπφρουτ	Να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη

Αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4

Η σιμβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα κατά την διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σε αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η βοσεπρεβίρη, η τελαπρεβίρη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η τελιθρομυκίνη, οι αναστολείς των HIV πρωτεασών (π.χ. νελφιναβίρη), η νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης (τον ενεργό β-υδροξύ οξύ μεταβολίτη). Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση της έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης.

Ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφιναβίρη), βοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat αντενδείκνυται, καθώς και η γεμφιβροζίλη, η κυκλοσπορίνη και η δαναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου κατά 5 φορές ή περισσότερο) δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί (και η χρήση κάποιας εναλλακτικής στατίνης θα πρέπει να εξεταστεί) κατά την διάρκεια της αγωγής. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλης, βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

- *Φλουκοναζόλη*

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ραβδομυόλυσης σχετιζόμενα με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και φλουκοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4).

- *Κυκλοσπορίνη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ ραβδομυόλυσης αυξάνεται με τη συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με

σιμβαστατίνη και για το λόγο αυτό η χρήση της κυκλοσπορίνης αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη έχει δειχθεί πως αυξάνει την AUC των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-CoA. Η αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, οφείλεται πιθανόν, εν μέρει, στην αναστολή του CYP3A4 και/ή OATP1B1.

- *Δαναζόλη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης είναι αυξημένος κατά τη συγχορήγηση δαναζόλης με σιμβαστατίνη και για το λόγο αυτό η χρήση της δαναζόλης 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). Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης αντενδείκνυται.

- *Φουσιδικό οξύ*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί από την συστηματική συγχορήγηση φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός, είτε είναι φαρμακοκινητικός, είτε και τα δύο) είναι ακόμα άγνωστος. Υπάρχουν αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό. Η συγχορήγηση αυτού του συνδυασμού μπορεί να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των δύο παραγόντων.

Σε περίπτωση που η συστηματική θεραπεία με φουσιδικό οξύ κρίνεται απαραίτητη, η αγωγή με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4).

- *Αμιωδαρόνη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης και σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία κλινική μελέτη, έχει αναφερθεί μυοπάθεια σε ποσοστό 6 % των ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη στη δόση των 80 mg και αμιωδαρόνη. Για το λόγο αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με αμιωδαρόνη.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

- *Βεραπαμίλη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με 40 ή 80 mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, πιθανόν, εν μέρει, λόγω της αναστολής του CYP3A4. Συνεπώς, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με βεραπαμίλη.

- *Διλτιαζέμη*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με 80 mg σιμβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης προκάλεσε αύξηση κατά 2,7 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, πιθανόν λόγω της αναστολής του CYP3A4. Συνεπώς, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή διλτιαζέμης.

- *Αμλοδιπίνη*

Οι ασθενείς σε θεραπεία με αμλοδιπίνη που λαμβάνουν ταυτόχρονα σιμβαστατίνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση αμλοδιπίνης προκάλεσε αύξηση κατά 1,6 φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Συνεπώς, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή αμλοδιπίνης.

- *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 ΗοFH, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με λομιταπίδη.

Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4

Οι ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα με γνωστή μέτρια ανασταλτική δράση επί του CYP3A4 ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις σιμβαστατίνης, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4).

- *Αναστολείς της πρωτεΐνης- μεταφορέα OATP1B1*

Το οξύ της σιμβαστατίνης αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης - μεταφορέα OATP1B1. Συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων, που αναστέλλουν αυτήν την πρωτεΐνη - μεταφορέα OATP1B1, μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του οξέος της σιμβαστατίνης και επομένως σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 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 αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.4).

- *Αλληλεπιδράσεις με γκλεκαπρεβίρη / πιμπρεντασβίρη:*

Η γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη είναι ισχυροί αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3 και του MDR1 και ασθενείς αναστολείς του BCRP. Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή οξέος σιμβαστατίνης με τους προαναφερθέντες αντι-ικούς παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση της στατίνης στο πλάσμα, η οποία με τη σειρά της μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δόσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η μυοπάθεια.

- *Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)*

Έχουν συσχετιστεί σπάνια περιστατικά μυοπάθειας/ραβδομύλυσης με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και δόσεων νιασίνης (νικοτινικού οξέος) που τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημέρα). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη η συγχορήγηση μίας μονήρους δόσης 2 g νικοτινικού οξέος παρατεταμένης αποδέσμευσης και σιμβαστατίνης 20 mg οδήγησε σε μία μέτρια αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης και των συγκεντρώσεων του οξέος της σιμβαστατίνης και της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα.

- *Χυμός γκρέιπφρουτ*

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέιπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ

το πρωί και σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε αύξηση κατά 1,9 φορές. Η λήψη χυμού γκρέιπφρουτ κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη θα πρέπει επομένως να αποφεύγεται.

- *Κολχικίνη*

Έχουν γίνει αναφορές για μυοπάθεια και ραβδομύτωση με την ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συστήνεται η στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό.

- *Ριφαμπικίνη*

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, στους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. θεραπεία φυματίωσης) μπορεί να σημειωθεί απώλεια της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος (AUC) για το οξύ της σιμβαστατίνης μειώθηκε κατά 93% με την ταυτόχρονη χορήγηση της ριφαμπικίνης.

Επιδράσεις της σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση στο κυτόχρωμα P450 3A4. Συνεπώς, η σιμβαστατίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα άλλων ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4.

- *Από στόματος αντιπηκτικά*

Σε δύο κλινικές μελέτες, εκ των οποίων η μία πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημέρα ενίσχυσε σε μέτριο βαθμό τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που αναφέρεται 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 στις μελέτες με υγιείς εθελοντές και με ασθενείς, 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, προκειμένου να διασφαλισθεί ότι δεν έχει σημειωθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις διαπιστωθεί ο 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 χορήγηση της δόσης της σιμβαστατίνης αλλάξει ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιπηκτικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το Simvastatin/Mylan αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (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 κύσεων που παρακολούθηθηκαν προοπτικά και εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στη σιμβαστατίνη ή σε άλλο συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των κύσεων ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μία αύξηση συγγενών ανωμαλιών

κατά 2,5-φορές ή μεγαλύτερη, πάνω από την αρχική συχνότητα.

Αν και δεν υπάρχει ένδειξη ότι η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών σε απογόνους ασθενών οι οποίοι έλαβαν σιμβαστατίνη ή άλλο συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με σιμβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα του μεβαλονικού εστέρα, ο οποίος είναι πρόδρομη ένωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και η συνήθης διακοπή της θεραπείας με φαρμακευτικούς παράγοντες μείωσης των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της κηλίσεως, αναμένεται να έχει μικρή επίπτωση στο μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Γι' αυτό η σιμβαστατίνη δε θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της κηλίσεως ή έως ότου διαγνωσθεί ότι δεν υπάρχει κήση (βλέπε παράγραφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σιμβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται 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 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

Η σιμβαστατίνη έχει από ανύπαρκτη έως αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι σπανίως έχει αναφερθεί ζάλη βάσει εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών, που αναφέρθηκαν κατά την διάρκεια κλινικών μελετών και /ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κατηγοριοποιούνται βάσει της αξιολόγησης του ποσοστού εμφάνισής τους σε μεγάλες, μακροχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο placebo, κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την HPS και την 4S με 20.536 και 4.444 ασθενείς, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 5.1). Για τη μελέτη HPS, έχουν καταγραφεί μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και μυαλγία, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και της CK. Για την 4S, έχουν καταγραφεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Εάν το ποσοστό εμφάνισης με την σιμβαστατίνη ήταν μικρότερο ή παρόμοιο με αυτόν του placebo σε αυτές τις μελέτες, και υπήρχαν παρόμοιες πιθανώς αιτιακά συσχετιζόμενες αυθόρμητες αναφορές, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ως «σπάνιες».

Στην HPS, (βλέπε παράγραφο 5.1) που περιελάμβανε 20.536 ασθενείς, που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης/ ημέρα (n = 10.269) ή placebo (n = 10.267), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης και των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια των 5 ετών, κατά μέσο όρο, της μελέτης. Το ποσοστό

διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (4,8% σε ασθενείς που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης, σε σύγκριση με 5,1% των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0,1% σε ασθενείς που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης.

Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (>3 x ULN, επιβεβαιωμένα με επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίστηκαν στο 0,21% (n = 21) των ασθενών που έλαβαν 40 mg σιμβαστατίνης σε σύγκριση με 0,09 % (n = 9) των ασθενών που έλαβαν το placebo.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού 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

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Θολή όραση, διαταραχές όρασης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Μη γνωστές: διάμεση πνευμονοπάθεια, (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 ή μη θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία

Πολύ σπάνιες: λειχηνοειδή αντίδραση φαρμάκων

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Σπάνιες: μυοπάθεια* (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας), ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), μυαλγία, μυϊκές κράμπες

* Σε μία κλινική μελέτη, η μυοπάθεια σημειώθηκε συχνά στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σιμβαστατίνη στη δόση των 80 mg/ημέρα συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg/ημέρα (1,0% έναντι 0,02%, αντίστοιχα) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πολύ σπάνιες: ρήξη μυών

Μη γνωστές: τενοντοπάθεια, μερικές φορές επιπλεγμένη με ρήξη τένοντα, Άνοσο-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 μυός και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά την διακοπή της αγωγής με στατίνη. Η βιοψία μυός δείχνει νεκρωτική μυοπάθεια χωρίς σημαντική φλεγμονή. Βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Πολύ σπάνιες: γυναικομαστία

Μη γνωστές: στυτική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σπάνιες: εξασθένηση

Σπανίως έχει αναφερθεί έκδηλο σύνδρομο υπερευαισθησίας, που περιελάμβανε ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον στον ερυθματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης (ΤΚΕ), αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνίδωση, φωτοευαισθησία, πυρετός, εξάψεις, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

Παρακλινικές εξετάσεις:

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

Με τις στατίνες συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, έχει αναφερθεί αύξηση της HbA1c και των επιπέδων της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας.

Μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν αναφορές έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας (π.χ. απώλεια μνήμης, λήθη, αμνησία, διαταραχή μνήμης, σύγχυση) η οποία συσχετίζεται με τη χρήση στατινών συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Οι αναφορές ήταν γενικά μη σοβαρές και τα συμπτώματα αναστρέψιμα με τη διακοπή της στατίνης, με ποικίλους χρόνους έως την έναρξη των συμπτωμάτων (1 ημέρα έως έτη) και την υποχώρηση των συμπτωμάτων (διάμεσος χρόνος 3 εβδομάδες).

Με μερικές στατίνες έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Διαταραχές ύπνου, που περιλαμβάνουν εφιάλτες
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σακχαρώδης Διαβήτης: Η συχνότητα εμφάνισής του εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη χρονικής διάρκειας 48 εβδομάδων που διεξάχθηκε σε παιδιά και εφήβους (αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και σε κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα έτος μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσης) ηλικίας 10-17 ετών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n = 175), το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας στην ομάδα της σιμβαστατίνης ήταν γενικά

παρόμοια με αυτήν που διαπιστώθηκε στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Δεν είναι γνωστές οι μακροχρόνιες επιδράσεις στη σωματική, τη νοητική και τη σεξουαλική ωρίμανση. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για χρήση που υπερβαίνει το ένα έτος θεραπευτικής αγωγής (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 του εθνικού συστήματος αναφοράς: 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 λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη ληφθείσα δόση 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 κατάποση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό β-υδροξυ οξύ μορφή, που έχει ισχυρή ενεργότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο- CoA αναγωγάση). Αυτό το ένζυμο καταλύει την μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό εστέρα, ένα πρώιμο και καθοριστικό στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Έχει δειχθεί ότι η σιμβαστατίνη μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-C. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως σε υψηλής συγγένειας LDL υποδοχείς. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με τη σιμβαστατίνη μπορεί να περιλαμβάνει τόσο τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης (VLDL-C) όσο και την επαγωγή των LDL υποδοχέων, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL-C. Η απολιποπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σιμβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η σιμβαστατίνη αυξάνει μέτρια την HDL-C και μειώνει τα τριγλυκερίδια TG στο πλάσμα. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-C και της LDL- προς την HDL-C 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/ημέρα 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 40 mg σιμβαστατίνης/ημέρα συγκρινόμενη με το placebo μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας (1.328 [12,9 %] στους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη έναντι 1.507 [14,7 %], στους ασθενείς που έλαβαν το placebo $p = 0,0003$), λόγω της μείωσης κατά 18 % των θανάτων 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 ήταν στατιστικά σημαντική. Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας κατά 27 % (συνδυασμένο τελικό σημείο, που περιελάμβανε μη θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου (EM) ή θάνατο από ΣΚΝ), ($p < 0,0001$). Η σιμβαστατίνη μείωσε την ανάγκη για την επέμβαση επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας με μόσχευμα ή με διαλυτική διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική) και περιφερικών και άλλων επεμβάσεων 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 % στο ισχαιμικό επεισόδιο ($p < 0,0001$). Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών με διαβήτη, η 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 αναλογική μείωση του ποσοστού των επεισοδίων ήταν παρόμοια σε κάθε υποομάδα ασθενών που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο αλλά οι οποίοι είχαν αγγειοεγκεφαλική νόσο ή νόσο των περιφερικών αρτηριών, σε άνδρες και γυναίκες, ηλικίας κάτω ή πάνω από 70 ετών κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, συνοδεία ή όχι υπέρτασης, και ιδιαίτερα σε εκείνους με LDL-χοληστερόλη κάτω από 3,0 mmol/L κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης της Σιμβαστατίνης (4S), η επίδραση 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). Σε αυτή την πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, οι ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με διαίτα, συνήθη ιατρική φροντίδα, και είτε 20-40 mg σιμβαστατίνης/ημέρα ($n = 2.221$) ή placebo ($n = 2.223$) επί μία διάμεση περίοδο 5,4 ετών. Η σιμβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτων κατά 30 % (απόλυτη μείωση του κινδύνου κατά 3,3 %). Ο κίνδυνος θανάτων από ΣΚΝ μειώθηκε κατά 42 % (απόλυτη μείωση του κινδύνου κατά 3,5 %). Η σιμβαστατίνη μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και από επιβεβαιωμένο από νοσοκομείο και από σιωπηλό μη θανατηφόρο EM) κατά 34%. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων (εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια) κατά 28 %. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με την θνησιμότητα μη καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Η μελέτη SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) αξιολόγησε την επίδραση της αγωγής με σιμβαστατίνη 80 mg έναντι 20 mg (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 6,7 έτη) στα μείζονα αγγειακά συμβάντα (MVEs, οριζόμενα ως θανατηφόρος ΣΚΝ, μη-θανατηφόρο EM, επέμβαση επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων, μη θανατηφόρο ή θανατηφόρο αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, ή διαδικασίες επαναγγείωσης περιφερικών αγγείων) σε 12.064 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επίπτωση των MVEs μεταξύ των 2 ομάδων:

σιμβαστατίνη 20 mg (n = 1553, 25,7 %) έναντι σιμβαστατίνης 80 mg (n = 1477, 24,5 %), RR 0,94, 95 % CI: 0,88 έως 1,01. Η απόλυτη διαφορά στην LDL-C μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Τα προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας με εξαίρεση την επίπτωση της μυοπάθειας η οποία ήταν περίπου 1,0 % για τους ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με 0,02 % για τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg. Τα μισά περίπου από αυτά τα περιστατικά μυοπάθειας σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της αγωγής. Η επίπτωση της μυοπάθειας κατά τη διάρκεια κάθε επόμενου έτους αγωγής ήταν περίπου 0,1%.

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στα πλαίσια μιας διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, τυχαιοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο επί 24 εβδομάδες (βασική μελέτη) 175 ασθενείς (99 αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και 76 κορίτσια που ήταν τουλάχιστον ένα έτος μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσης) ηλικίας 10-17 ετών (μέση ηλικία 14,1 έτη) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (heFH). Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν αρχικό επίπεδο LDL-C μεταξύ 160 και 400 mg/dL και τουλάχιστον ένας γονέας με επίπεδο LDL-C > 189 mg/dL. Η δοσολογία της σιμβαστατίνης (άπαξ ημερησίως το βράδυ) ήταν 10 mg για τις πρώτες 8 εβδομάδες, 20 mg για τις επόμενες 8 εβδομάδες και 40 mg στη συνέχεια. Σε μία φάση επέκτασης 24 εβδομάδων, 144 ασθενείς επιλέχθηκαν ώστε να συνεχίσουν τη θεραπευτική αγωγή και έλαβαν σιμβαστατίνη στη δόση των 40 mg ή εικονικό φάρμακο.

Η σιμβαστατίνη μείωσε σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της LDL-C, των τριγλυκεριδίων (TG) και της απολιποπρωτεΐνης Β (Apo B) στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα από τη φάση επέκτασης την εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη. Έπειτα από 24 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής, η μέση τιμή της LDL-C που επιτεύχθηκε ήταν 124,9 mg/dL (εύρος: 64,0- 289,0 mg/dL) στην ομάδα που έλαβε σιμβαστατίνη στη δόση των 40 mg έναντι 207,8 mg/dL (εύρος: 128,0-334,0 mg/dL) στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο.

Έπειτα από 24 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με σιμβαστατίνη (με δόσεις αυξανόμενες από 10, 20 έως και 40 mg ημερησίως σε μεσοδιαστήματα 8 εβδομάδων), η σιμβαστατίνη μείωσε τη μέση LDL-C κατά 36,8 % (εικονικό φάρμακο: 1,1 % αύξηση από την έναρξη της μελέτης), την Apo B κατά 32,4 % (εικονικό φάρμακο: 0,5 %) και τη διάμεσο τιμή των επιπέδων TG κατά 7,9 % (εικονικό φάρμακο: 3,2 %) και αύξησε τα μέσα επίπεδα της HDL-C κατά 8,3 % (εικονικό φάρμακο: 3,6 %). Τα μακροχρόνια οφέλη της σιμβαστατίνης επί των συμβαμάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (heFH) δεν είναι γνωστά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων που υπερβαίνουν τα 40 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με σιμβαστατίνη κατά την παιδική ηλικία και ως προς τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας κατά την ενήλικη ηλικία.

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.

Δεν έχουν αξιολογηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες στους ενήλικες. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής από παιδιά και εφήβους.

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτενή απέκκριση πρώτης διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από τη ροή του αίματος στο ήπαρ. 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 να είναι μικρότερη από 5 % της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση των ενεργών αναστολέων στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1-2 ώρες μετά τη χορήγηση της σιμβαστατίνης. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση.

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

Κατανομή

Η πρωτεϊνική πρόσδεση της σιμβαστατίνης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι > 95 %.

Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του 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 μιας από του στόματος δόσης ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, το 13 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 60 % στα κόπρανα εντός 96 ωρών. Το ποσοστό που ανακτήθηκε στα κόπρανα αποτελεί το ισοδύναμο του απορροφημένου φαρμακευτικού προϊόντος που απεκκρίθηκε στη χολή καθώς και το μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β- υδρόξυ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του ήταν κατά μέσο όρο 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο το 0,3 % της IV (ενδοφλέβιας) δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών.

Το οξύ της σιμβαστατίνης προσλαμβάνεται ενεργητικά από τα ηπατοκύτταρα μέσω του μεταφορέα OATP1B1.

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πολυμορφισμός SLOC1B1

Οι φορείς του αλληλόμορφου γονιδίου SLCO1B1 c.521T>C έχουν μειωμένη δραστηριότητα του OATP1B1. Η μέση έκθεση (AUC) του κύριου δραστικού μεταβολίτη, δηλ. του οξέος της σιμβαστατίνης, είναι 120% στους ετερόζυγους φορείς (CT) του αλληλόμορφου C και 221% στους ομόζυγους (CC) φορείς σε σχέση με εκείνη που σημειώνεται στους ασθενείς με το συνηθέστερο γονότυπο (TT). Η συχνότητα του αλληλόμορφου C είναι 18% στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στο οξύ της σιμβαστατίνης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Βάσει συμβατικών μελετών σε ζώα σχετικά με την φαρμακοδυναμική, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα και το δυναμικό καρκινογένεσης, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή πέρα από ότι μπορεί να αναμένεται βάσει του

φαρμακολογικού μηχανισμού. Με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις τόσο στους αρουραίους, όσο και στα κουνέλια, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσπλασίες, και δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στην ανάπτυξη του νεογνού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Δισκίου

ασκορβικό οξύ
βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)
κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
λακτόζη μονοϋδρική
μαγνήσιο στεατικό
κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
τάλκης

10mg μόνο:

Επικάλυψη Δισκίου

υπρομελλόζη
λακτόζη μονοϋδρική
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τριακετίνη
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

20 mg μόνο:

Επικάλυψη Δισκίου

Υπρομελλόζη
λακτόζη μονοϋδρική
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τριακετίνη
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

40 mg μόνο:

Επικάλυψη Δισκίου

Υπρομελλόζη
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τριακετίνη
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
πολυδεξτρόζη (η οποία περιέχει μικρές ποσότητες γλυκόζης και σορβιτόλης (E420)) και πολυαιθυλενογλυκόλης 8000

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτες από πολυπροπυλένιο (PP) που φέρουν πώματα από πολυαιθυλένιο (PE) (με προαιρετικό πληρωτικό υλικό από πολυαιθυλένιο-PE-)

Φιάλη από HDPE με PP πώμα

Κυψέλες (Blisters) από Al/PVC/PVdC

Κυψέλες (Blisters) από Al/PVC/PVAC

10mg μόνο

Μεγέθη συσκευασίας για περιέκτες PP και κυψέλες: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 και 1000.

Μεγέθη συσκευασίας για φιάλη HDPE: 100, 250 και 1000.

20mg και 40mg μόνο

Για όλους τους τύπους συσκευασίας: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 και 1000.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

MYLAN S.A.S, 117 Allée des Parcs, 69800 Saint Priest, Γαλλία,

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 17456 Άλιμος

Τηλ: 210-99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10 mg: 18657/15/31-05-2016

20mg: 9622/15/31-05-2016

40mg: 44365/31-05-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΈΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Οκτωβρίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Δεκεμβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ