

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STATIVER

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40mg ή 80 mg σιμβαστατίνη.

Για πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

Κάθε δισκίο των 40 mg περιέχει 283 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο των 80 mg περιέχει 565 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Χρώμα κεραμιδί, στρογγυλά, αμφίκοιλα, που περιέχει 40 mg σιμβαστατίνης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ως συμπληρωματικό της δίαιτας, και άλλων θεραπειών, που μειώνουν τα λιπίδια (π.χ. LDL-αφαίρεση) ή εάν τέτοιου είδους θεραπείες δεν είναι κατάλληλες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με εμφανή αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, είτε με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εύρος του δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg ημερησίως, χορηγούμενο από το στόμα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80 mg ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και οι οποίοι βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους σε μικρότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε μία καθιερωμένη διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και να συνεχίσει με αυτή τη δίαιτα κατά την διάρκεια της θεραπείας με STATIVER. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 – 20 mg ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Οι ασθενείς στους οποίους απαιτείται μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων LDL-C (μεγαλύτερη από 45%) μπορούν να αρχίσουν την θεραπεία με 20 – 40 mg ημερησίως χορηγούμενα ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

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

Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι STATIVER 40 mg ημερησίως χορηγούμενο το βράδυ.

Το STATIVER 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 STATIVER 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. Αναπροσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Το STATIVER είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται είτε 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά την χορήγηση ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με το STATIVER άλλες φιβράτες, εκτός της γεμφιβροζίλης (βλέπε παραγράφο 4.3) ή φαινοφιβράτης, η δοσολογία του STATIVER δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη ταυτόχρονα με STATIVER, η δοσολογία του STATIVER δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20 mg ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

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

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμιά αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)

Για παιδιά και εφήβους (αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10-17 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνιστώμενη συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μια φορά ημερησίως κατά το βράδυ. Τα παιδιά και οι έφηβοι πρέπει να τεθούν σε μια καθιερωμένη δίαιτα μείωσης της χοληστερόλης πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη. Αυτή η δίαιτα πρέπει να συνεχισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη.

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος είναι 10-40 mg ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τον συνιστώμενο στόχο της θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις για την παιδιατρική θεραπεία. (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Αναπροσαρμογές πρέπει να γίνονται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο.

Η εμπειρία με το STATIVER σε παιδιά πριν από την εφηβεία είναι περιορισμένη.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Ενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητα επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού.
- Κύηση και γαλουχία. (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC κατά 5 φορές ή περισσότερο) (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μπουσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Ταυτόχρονη χορήγηση γεμιφιβροζίλης, κυκλοσπορίνης, ή δαναζόλης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια / ραβδομύωση

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

Όπως και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, ο κίνδυνος για μυοπάθεια / ραβδομύωση σχετίζεται με την δοσολογία. Στη βάση δεδομένων μίας κλινικής μελέτης στην οποία 41.413 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με STATIVER, από τους οποίους 24.747 (περίπου 60%) εντάχθηκαν σε μελέτες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον για 4 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0.03%, 0.08% και 0.61% για 20, 40 και 80mg ημερησίως, αντιστοίχως. Σ' αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που είχαν αλληλεπιδράσεις, είχαν αποκλεισθεί.

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου έλαβαν θεραπεία με STATIVER 80 mg ημερησίως (μέσος χρόνος παρακολούθησης 6.7 χρόνια), η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 1.0% σε σύγκριση με 0.02% για τους ασθενείς που ελάμβαναν 20mg ημερησίως. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας σε κάθε ένα από τα επόμενα έτη θεραπείας ήταν περίπου 0.1% (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σιμβαστατίνη 80 mg σε σύγκριση με άλλες θεραπείες στατινών που βασίζονται με παρόμοια LDL-C-αποτελεσματικότητα μείωσης. Ως εκ τούτου, η δόση των 80 mg του STATIVER θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές που δεν έχουν επιτύχει τους στόχους της θεραπείας τους με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη που αναμένεται να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg για τους οποίους απαιτείται ένας παράγοντας αλληλεπίδρασης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία χαμηλότερη δόση της σιμβαστατίνης ή μια εναλλακτική στατίνη με βάση το σχήμα με μικρότερη δυναμική για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (βλέπε παρακάτω Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τα φάρμακα αλληλεπιδράσεις του προϊόντος και τα τμήματα 4.2, 4.3 και 4.5).

Σε μια κλινική δοκιμή, με ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε θεραπεία με σιμβαστατίνη 40 mg / ημέρα (διάμεση παρακολούθηση 3,9 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,05% για μη-Κινέζους ασθενείς (n = 7367), σε σύγκριση με τους Κινέζους ασθενείς που ήταν 0,24% (n = 5468). Ενώ ο μόνος ασιατικός πληθυσμός που αξιολογήθηκε σε αυτήν την κλινική δοκιμή ήταν Κινέζοι, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της σιμβαστατίνης σε Ασιάτες ασθενείς και η χαμηλότερη δόση θα πρέπει να χρησιμοποιείται απαραίτητα.

Μειωμένη λειτουργία των πρωτεϊνών μεταφοράς

Μειωμένη λειτουργία των ηπατικών πρωτεϊνών μεταφοράς OATP μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο για μυοπάθεια και ραβδομύλυση. Μειωμένη λειτουργία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αναστολής από την αλληλεπίδραση των φαρμάκων (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T> C.

Οι ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο γονίδιο SLCO1B1 (c.521T> C) που κωδικοποιεί μια λιγότερο δραστική πρωτεΐνη, την OATP1B1 και έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος της υψηλής δόσης (80 mg) σιμβαστατίνης που σχετίζονται με μυοπάθεια είναι περίπου 1% σε γενικές γραμμές, χωρίς γενετικές εξετάσεις. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης SEARCH, ομοζυγώτες Γ φορείς αλληλόμορφου (ονομάζεται επίσης CC) που έλαβαν θεραπεία με 80 mg έχουν κίνδυνο 15% για μυοπάθεια μέσα σε ένα έτος, ενώ ο κίνδυνος σε ετεροζυγώτες C αλληλόμορφου (CT) είναι 1,5%. Ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 0,3% στους ασθενείς που έχουν τον πιο κοινό γονότυπο (TT) (βλέπε παράγραφο 5.2). Όπου είναι διαθέσιμα στοιχεία, του γονότυπου για την παρουσία του αλληλόμορφου C, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν για την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν από τη συνταγογράφηση 80 mg σιμβαστατίνης σε μεμονωμένους ασθενείς. Υψηλές δόσεις να αποφεύγονται από άτομα που βρέθηκαν να φέρουν το γονότυπο CC. Ωστόσο, η απουσία αυτού του γονιδίου κατά του γονότυπου δεν αποκλείει ότι η μυοπάθεια μπορεί να εξακολουθεί να συμβαίνει.

Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης

Κινάση της κρεατινίνης (CK) δεν θα πρέπει να μετράται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK επειδή αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη (> 5 x ULN), τα επίπεδα θα πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 έως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από την θεραπεία

Σ' όλους τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με σιμβαστατίνη, ή αυτοί των οποίων η δόση της σιμβαστατίνης έχει αυξηθεί, πρέπει να εφιστάται η προσοχή για τον κίνδυνο μυοπάθειας και να ενημερωθούν ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

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

- Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)
- Άτομα γένους θηλυκού
- Νεφρική βλάβη
- 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 έναρξη της θεραπείας με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη ($> 5 \times \text{ULN}$) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Εάν παρουσιασθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες κατά την διάρκεια που κάποιος ασθενής λαμβάνει θεραπεία με μία στατίνη, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα έχουν βρεθεί κατά την απουσία έντονης άσκησης, σημαντικά αυξημένα ($> 5 \times \text{ULN}$), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι $< 5 \times \text{ULN}$, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα CK επιστρέψουν στα φυσιολογικά όρια, 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 παρακολούθηση.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό μυοπάθειας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που τιτλοποιήθηκαν με την δόση των 80 mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνιστώνται περιοδικές μετρήσεις της CK, επειδή μπορεί να είναι χρήσιμες για την ταυτοποίηση υποκλινικών περιπτώσεων μυοπάθειας. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία εγγύηση ότι αυτός ο έλεγχος θα προλαμβάνει τη μυοπάθεια.

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες, ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση αυξήθηκε σημαντικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της σιμβαστατίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη,

τελιθρομυκίνη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη, ή μποσεπρεβίρη, ή τελαπρεβίρη ή νεφαζοδόνη), καθώς και με γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη, και δαναζόλη. Η χρήση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης, αμλοδιπίνης, βεραπαμίλης, διλτιαζέμης, με ορισμένες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση του φουσιδικού οξέος με στατίνες (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη, η μποσεπρεβίρη, η τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC κατά 5 φορές ή περισσότερο) είναι αναπόφευκτη, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί και να εξετασθεί η χρήση μιας εναλλακτικής στατίνης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ και σιμβαστατίνης.

Η χρήση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομύωση, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν σιμβαστατίνη με άλλες φιμπράτες, εκτός από φαινοφιβράτη. (Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται φαινοφιβράτη με σιμβαστατίνη, καθώς και τα δύο φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται μόνα τους.

Σιμβαστατίνη δεν θα πρέπει να συγχωρηγηθεί με φουσιδικό οξύ. Υπήρξαν αναφορές για ραβδομύωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση συστηματικά φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνο ή ευαισθησία. Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να εισαχθεί εκ νέου επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχωρήγηση σιμβαστατίνης και fusidic acid θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης σε δόσεις μεγαλύτερες από 20 mg ημερησίως με αμιοδαρόνη, αμλοδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που χαρακτηρίστηκαν ως μια μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 μαζί με σιμβαστατίνη, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις σιμβαστατίνης, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Κατά τη συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 2-5 φορές), η προσαρμογή της δόσης σιμβαστατίνης μπορεί να είναι απαραίτητη. Για ορισμένους μέτριους αναστολείς του CYP3A4, π.χ. διλτιαζέμη, μια μέγιστη δόση των 20mg σιμβαστατίνης, συνιστάται. (βλέπε παράγραφο 4.2)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας / ραβδομύωσης που έχουν συσχετισθεί με τη συγχωρήγηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης και δόσεις τροποποίησης

των λιπιδίων (≥ 1 g / ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ), κάθε μία από τις οποίες μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια όταν χορηγούνται από μόνες τους.

Σε μια κλινική μελέτη (διάμεση παρακολούθηση 3,9 ετών) που αφορούσε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με τα επίπεδα καλά ελεγχόμενης LDL-C με σιμβαστατίνη 40 mg / ημέρα, με ή χωρίς εξετιμίμπη 10 mg, δεν υπήρξε κανένα όφελος στα καρδιαγγειακά συμβάματα με την προσθήκη των δόσεων τροποποίησης των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ). Ως εκ τούτου, οι γιατροί που προτίθενται να χρησιμοποιήσουν συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και δόσεις τροποποίησης των λιπιδίων (≥ 1 g / ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) ή προϊόντα που περιέχουν νιασίνη πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για πιθανά σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και όταν η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνεται.

Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν περίπου 0,24% για τους Κινέζους ασθενείς με σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη 10/40 mg σε σύγκριση με 1,24% για τους Κινέζους ασθενείς με σιμβαστατίνη 40 mg ή εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη 10/40 mg συγχρηγήθηκε με ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ / λαροπιπράντη 2000 mg / 40 mg. Ενώ ο μόνος ασιατικός πληθυσμός που μελετήθηκε σ' αυτή την κλινική δοκιμή ήταν Κινέζοι, και επειδή η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας είναι υψηλότερη στους Κινέζους σε σύγκριση με μη-Κινέζους ασθενείς, η συγχρηγήση σιμβαστατίνης με δόσεις τροποποίησης των λιπιδίων (≥ 1 g / ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ) δεν συνιστάται σε Ασιάτες ασθενείς.

Η ακιτιμόξη σχετίζεται δομικά με τη νιασίνη. Αν και η ακιτιμόξη δεν μελετήθηκε, ο κίνδυνος για τους μυς που απειλούνται με τοξικές επιδράσεις μπορεί να είναι παρόμοιος με της νιασίνης.

Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσα αύξηση ($> 3 \times$ ULN) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάστηκε σε μερικούς ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Όταν η σιμβαστατίνη διεκόπη προσωρινά ή διακοπεί οριστικά σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανήλθαν αργά στα επίπεδα προ της θεραπείας.

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια, όταν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που λαμβάνουν τη δόση των 80 mg θα πρέπει να κάνουν ένα επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση της δόσης των 80 mg, και κατόπιν σε τακτά διαστήματα (π.χ. ανά εξάμηνο) για το πρώτο έτος της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Και σε αυτούς τους ασθενείς, οι μετρήσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται αμέσως και στη συνέχεια πιο συχνά. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών δείχνουν αύξηση και ιδιαίτερα αν αυξηθούν $3 \times$ ULN και είναι επίμονα, η σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί. Σημειώστε ότι τα ALT μπορεί να προέρχονται από τον μυ, ως εκ τούτου, τα ALT αυξάνονται με CK που μπορεί να υποδεικνύει μυοπάθεια (βλέπε παραπάνω Μυοπάθεια / ραβδομύωση).

Έχουν γίνει, σπανίως, μετεγκριτικές αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας θανατηφόρες και μη θανατηφόρες, σε ασθενείς που έλαβαν στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Αν εμφανίζεται σοβαρός τραυματισμός του ήπατος με κλινικά συμπτώματα ή / και υπερχολερυθριναιμία ή ίκτερος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το STATIVER αμέσως θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία. Αν δεν έχει βρεθεί μια διαφορετική αιτιολογία, μην χρησιμοποιείτε ξανά το STATIVER

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ.

Όπως και με άλλους παράγοντες μείωσης λιπιδίων, μέτρια (<3 x ULN) αύξηση των τρανσαμινασών του ορού έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με σιμβαστατίνη. Οι αλλαγές αυτές εμφανίστηκαν αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη, ήταν συχνά παροδικές, δεν συνοδεύτηκαν από κάποιο σύμπτωμα και η διακοπή της θεραπείας δεν ήταν απαραίτητη.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αύξησης της γλυκόζης στο αίμα ορισμένων ασθενών, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικού διαβήτη, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο της υπεργλυκαιμίας όπου η επίσημη θεραπεία του διαβήτη είναι η κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να είναι ένας λόγος για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνη. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5.6 - 6.9 mmol / L, BMI > 30 kg / m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθείται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Διάμεση πνευμονική νόσος

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου με ορισμένες στατίνες, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα χαρακτηριστικά, με τα οποία εμφανίζονται, μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, μείωση βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία για κάποιο ασθενή ότι παρουσίασε διάμεση πνευμονική νόσο, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακοπεί.

Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σιμβαστατίνης σε ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έχει αξιολογηθεί σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε εφήβους, αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιμβαστατίνη είχαν προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά παρόμοιο με αυτό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με placebo. **Δόσεις μεγαλύτερες από 40 mg δεν έχουν μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό.** Σ' αυτή την περιορισμένη ελεγχόμενη μελέτη, δεν είχε παρουσιασθεί καμία επίδραση στην ανάπτυξη ή την σεξουαλική ωρίμανση στους εφήβους αγόρια ή κορίτσια, ή οποιαδήποτε επίδραση στη διάρκεια του κύκλου της εμμηνόρρυσης στα κορίτσια. (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, και 5.1). Τα κορίτσια έφηβοι πρέπει να συμβουλευούνται σχετικά για τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης ενόσω βρίσκονται σε θεραπεία με σιμβαστατίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6). Σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών, δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για διαστήματα θεραπείας διάρκειας > 48 εβδομάδων και οι επιδράσεις μακράς διάρκειας στη σωματική, νοητική, και σεξουαλική ωρίμανση δεν είναι γνωστές. Η σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 10 ετών, ούτε σε παιδιά προ-εφηβείας και κορίτσια που βρίσκονται σε προ-εμμηναρχή.

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνον σε ενήλικες.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών. Επιπλέον, υπάρχει μία αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής με γεμφιβροζίλη που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε παρακάτω *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις* και παραγράφους 4.3 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. Επαρκή στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνησης και φαρμακοκινητικής δεν είναι διαθέσιμα για άλλες φιμπράτες. Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας /ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με την συγχορήγηση σιμβαστατίνης με δόσεις νιασίνης, οι οποίες τροποποιούν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με Αυξημένο κίνδυνο για Μυοπάθεια / Ραβδομυόλυση

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
<i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4:</i> Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς πρωτεασών HIV (π.χ. νελφίναβιρη) Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη Νεφαζοδόνη Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Γεμφιβροζίλη	Αντενδείκνυνται με σιμβαστατίνη
Άλλες φιμπράτες (εκτός της φαινοφιβράτης)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Φουσιδικό οξύ	Δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) (≥ 1 g / ημέρα)	Για Ασιάτες ασθενείς, δεν συνιστάται με σιμβαστατίνη
Αμιοδαρόνη Αμλοδιπίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20mg
Χυμός γκρέϊπ φρούτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπ φρούτ όταν λαμβάνετε σιμβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη

Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα κατά την διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, HIV πρωτεάσης (π.χ. η νελφίναβιρη), η μπόσεπρεβίρη, η τελαπρεβίρη και η νεφαζοδόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης οδήγησε σε μία περισσότερο από 10-πλάσια αύξηση στο οξύ της σιμβαστατίνης (ο ενεργός βήτα-υδροξυζύ μεταβολίτης) Η τελιθρομυκίνη προκάλεσε 11-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης.

Ο συνδυασμός με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη), μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται, καθώς και γεμφιβροζίλη, κυκλοσπορίνη, και δαναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν η θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) είναι αναπόφευκτη, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί (εννοείται και η χρήση μιας εναλλακτικής στατίνης) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με ορισμένους άλλους λιγότερο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4: φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φλουκοναζόλη

Σπάνιες περιπτώσεις ραβδομύωσης που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και φλουκοναζόλης, έχουν αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας / ραβδομύωσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με σιμβαστατίνη και ως εκ τούτου, η χρήση κυκλοσπορίνης αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Αν και ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC της HMG-αναγωγής των αναστολέων. Η αύξηση στην AUC για το οξύ της σιμβαστατίνης προφανώς οφείλεται, εν μέρει, στην αναστολή του CYP3A4 και / ή OATP1B1.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με σιμβαστατίνη και ως εκ τούτου, η χρήση με δαναζόλη αντενδείκνυται. (Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γεμφιβροζίλη

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 1,9-φορές, πιθανόν λόγω της αναστολής της διαδικασίας γλυκουρονιδίωσης και/ή OATP1B1 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται.

Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικών φουσιδικού οξέος με στατίνες. Η συγχορήγηση του συνδυασμού αυτού μπορεί να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις και των δύο παραγόντων στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε πρόκειται φαρμακοδυναμική ή φαρμακοκινητικές, ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστη. Έχουν υπάρξει

αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας του φουσιδικού οξέως. (Βλέπε παράγραφο 4.4.).

Αμιοδαρόνη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης με σιμβαστατίνη (Βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μια κλινική δοκιμή, μυοπάθεια αναφέρθηκε στο 6% των ασθενών που λαμβάνουν σιμβαστατίνη 80 mg και αμιοδαρόνη. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με αμιοδαρόνη.

Αναστολείς διαύλων Ασβεστίου

• Βεραπαμίλη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με σιμβαστατίνη 40 mg ή 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση με βεραπαμίλη οδήγησε σε 2.3 φορές αύξηση στην έκθεση του οξέως της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω, της εν μέρει, αναστολής του CYP3A4. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη.

• Διλτιαζέμη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης με σιμβαστατίνη 80 mg (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης προκάλεσε 2.7 φορές αύξηση της έκθεσης του οξέως της σιμβαστατίνης, προφανώς λόγω της αναστολής του CYP3A4. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διλτιαζέμη.

• Αμλοδιπίνη

Οι ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση της αμλοδιπίνης προκάλεσε 1.6 φορές αύξηση στην έκθεση του οξέως της σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμλοδιπίνη.

Μέτρια αναστολείς του CYP3A4

Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που χαρακτηρίστηκαν με μέτρια ανασταλτική επίδραση στο CYP3A4 ταυτόχρονα με σιμβαστατίνη, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας ιδιαίτερα σε υψηλότερες δόσεις σιμβαστατίνης. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς OATP1B1

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

Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας / ραβδομύλωσης που να έχουν συσχετισθεί με σιμβαστατίνη συγχρηγούμενη με δόσεις τροποποιημένων λιπιδίων (≥ 1 g / ημέρα) νιασίνης (νικοτινικό οξύ). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχρηγούμενη από μία απλή δόση παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέως 2 g με σιμβαστατίνη 20 mg

οδήγησε σε μια μέτρια αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης και στο οξύ της σιμβαστατίνης και της C_{max} συγκέντρωσης του οξέος στο πλάσμα της σιμβαστατίνης.

Χυμός γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμών γκρέιπφρουτ (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 7 φορές αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ το πρωί και σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε μία αύξηση 1.9 φορές. Η πρόσληψη του χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφευχθεί.

Κολχικίνη

Υπήρξαν αναφορές για μυοπάθεια και ραβδομύωση με την ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Στενή κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό, συνιστάται.

Ριφαμπικίνη

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

Επιδράσεις της σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η σιμβαστατίνη δεν έχει ανασταλτική επίδραση επί του κυτοχρώματος P450 3A4. Ως εκ τούτου, η σιμβαστατίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις των ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 πλάσμα.

Από του στόματος αντιπηκτικά

Σε δύο κλινικές μελέτες, μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, σιμβαστατίνη 20-40 mg / ημέρα ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που αναφέρεται ως Διεθνής Ομαλοποιημένη σχέση (INR), αυξήθηκε από την αρχική τιμή 1,7 έως 1,8 και 2,6 έως 3,4 σε μελέτες με υγιείς εθελοντές και ασθενείς, αντίστοιχα. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να καθορίζεται πριν από την έναρξη σιμβαστατίνης και αρκετά συχνά κατά την πρώιμη θεραπεία για να διασφαλιστεί ότι δεν θα εμφανιστεί σημαντική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης. Μόλις τεκμηριωθεί ένας σταθερός χρόνος προθρομβίνης, οι χρόνοι προθρομβίνης μπορούν να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Αν η δόση της σιμβαστατίνης αλλάξει ή διακοπεί, η ίδια διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συνδεθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το STATIVER αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η ασφάλεια στις εγκυμονούσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σιμβαστατίνη σε εγκυμονούσες γυναίκες. Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 εγκυμοσυνών που παρακολούθηθηκαν προοπτικά και εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στο STATIVER

ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των εγκυμοσυνών ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να αποκλεισθεί μία 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 STATIVER ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με STATIVER μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα των μεβαλονικών ενώσεων, τα οποία είναι πρόδρομες ενώσεις της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και για το λόγο αυτό η διακοπή της θεραπείας με παράγοντες μείωσης των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να έχει όσο το δυνατόν μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία. Γι' αυτό το STATIVER δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με STATIVER θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η συμβαστατίνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Επειδή μερικά άλλα φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα και εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που παίρνουν STATIVER δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το STATIVER 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 ποσοστού εμφάνισής τους σε μεγάλο αριθμό ασθενών, μεγάλης διάρκειας, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την μελέτη HPS και την 4S με 20,536 και 4,444 ασθενείς, αντιστοίχως (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά την HPS έχουν καταγραφεί μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και μυαλγία, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και της CK. Κατά την 4S έχουν καταγραφεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Εάν το ποσοστό εμφάνισης με την συμβαστατίνη ήταν μικρότερο από ή παρόμοιο με αυτό του placebo σ' αυτές τις μελέτες, και υπήρχαν σχετικές αυθόρμητες αναφορές παρόμοιας αιτιολογίας, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιήθηκαν ως 'σπάνιες'.

Στη HPS, (βλέπε παράγραφο 5.1) που συμπεριέλαβε 20,536 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με 40 mg ημερησίως STATIVER (n = 10,269) ή placebo (n = 10,267), τα προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν STATIVER 40 mg και των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια των κατά μέσο όρο 5 ετών της μελέτης. Το ποσοστό της διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (4.8 % σε ασθενείς που έλαβαν STATIVER 40 mg, σε σύγκριση με 5.1 % των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0.1 % σε ασθενείς που έλαβαν STATIVER 40 mg. Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (> 3 x ULN διαπιστώθηκαν με επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίστηκαν στο 0,21 % (n = 21) των ασθενών που έλαβαν STATIVER 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 (> 1/10), Συχνές ($\geq 1/100$, < 1/10), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, < 1/100), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: αναιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: αϋπνία

Μη γνωστές: κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες: κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Πολύ σπάνιες: επηρεασμένη μνήμη.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Μη γνωστές: διάμεση πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Σπάνιες: δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, εμετός, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατίτιδα/ίκτερος

Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Σπάνιες: μυοπάθεια* (συμπεριλαμβανομένης της μυοσίτιδας), ραβδομύλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί.

*Σε μία κλινική μελέτη, εμφανίσθηκε μυοπάθεια συνήθως σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STATIVER 80 mg/ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STATIVER 20 mg/ημερησίως (1,0% έναντι 0,02% αντιστοίχως) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Μη γνωστή συχνότητα: τενοντίτιδα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Μη γνωστές: στυτική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σπάνιες: εξασθένηση.

Σπανίως έχει αναφερθεί σύνδρομο υπερευαισθησίας που περιλαμβάνει ορισμένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον στον ερυθριματώδη λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτοπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης (ESR), αρθρίτιδα, και αρθραλγία, κνησμό, φωτοευαισθησία, πυρετό, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

Έρευνες:

Σπάνιες: αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση) (βλέπε παράγραφο 4.4 Ηπατικές επιδράσεις), αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αύξηση των επιπέδων της CK στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις της HbA1c και της γλυκόζης στα επίπεδα του ορού νηστείας έχουν αναφερθεί με στατίνες, συμπεριλαμβανομένου του STATIVER

Υπήρξαν σπάνιες μετεγκριτικές αναφορές για νοητική δυσλειτουργία (π.χ., απώλεια μνήμης, λησμοσύνη, αμνησία, διαταραχή μνήμης, σύγχυση) που συνδέονται με τη χρήση στατινών, συμπεριλαμβανομένης της σιμβαστατίνης. Οι εκθέσεις είναι γενικά μη σοβαρές και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της στατίνης, με μεταβλητούς χρόνους για την έναρξη των συμπτωμάτων (1 ημέρα έως έτη) και την υποχώρηση των συμπτωμάτων (μέσος όρος 3 εβδομάδων).

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή την απουσία των παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας στο αίμα $\geq 5,6$ mmol / L, BMI > 30 kg / m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10-17 ετών)

Σε μια μελέτη 48-εβδομάδων που περιελάμβανε παιδιά και έφηβους (αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή), ηλικίας 10-17 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (n=175), το προφίλ ασφάλειας και η ανεκτικότητα της ομάδας που έλαβε θεραπεία με STATIVER ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό της ομάδας που έλαβε θεραπεία με placebo. Οι επιδράσεις μακράς διάρκειας στην σωματική, νοητική, και σεξουαλική ωρίμανση δεν είναι γνωστές. Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα επί του παρόντος μετά από ένα χρόνο θεραπείας (Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.1).

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν STATIVER . Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του STATIVER μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213 -2040380 ή 213-2040337.
- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585

4.9 Υπερδοσολογία

Ως τώρα, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε ήταν 3,6 g. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν χωρίς συνέπειες. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα συμπτωματικής θεραπείας και υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης

Κωδικός ATC: C10A A01

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροξυ οξύ, που έχει ισχυρή ενεργότητα στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης (3 υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο CoA αναγωγάση). Αυτό το ένζυμο καταλύει την μετατροπή της HMG-CoA σε μεβαλονικό παράγωγο, ένα πρόιμο και στάδιο που περιορίζει το ποσοστό της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Το STATIVER έχει δείξει ότι μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και για τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με το STATIVER, 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 απολιπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με STATIVER. Επιπρόσθετα, το STATIVER 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 STATIVER 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 STATIVER 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. STATIVER 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. Το STATIVER 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). Το STATIVER μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδλυτικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερικών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 30 % (p < 0,0001) και 16 % (p = 0,006), αντιστοίχως. Το STATIVER 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, το STATIVER 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 περιφερικών αγγείων, άνδρες και γυναίκες, αυτών που η ηλικία τους είναι είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στη μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση, και προπάντων αυτών με LDL χοληστερόλη 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με STATIVER στην ολική θνησιμότητα αξιολογήθηκε σε 4,444 ασθενείς με ΣΚΝ και αρχική ολική χοληστερόλη 212-309 mg/dl (5,5- 8,0 mmol/l). Σ' αυτή την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με διαίτα, μόνιμη παρακολούθηση, και είτε STATIVER 20-40 mg ημερησίως ($n = 2,221$) ή placebo ($n = 2,223$) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Το FLUITIN 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%). Το STATIVER 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, το STATIVER 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.

Κατά την Μελέτη Αποτελεσματικότητας Επιπλέον Μειώσεων της Χοληστερόλης και Ομοκυστεΐνης (SEARCH) αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με STATIVER 80 mg έναντι 20 mg (μέσος χρόνος παρακολούθησης 6.7 χρόνια) σχετικά με αγγειακά επεισόδια μείζονος σημασίας (ΑΕΜΣ, ορίζεται ως θανατηφόρα ΣΚΝ, μη-θανατηφόρα EM, διαδικασία στεφανιαίας επαναγγείωσης, μη-θανατηφόρο ή θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, ή διαδικασία περιφερικής επαναγγείωσης) σε 12.064 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα των ΑΕΜΣ μεταξύ των 2 ομάδων. STATIVER 20 mg ($n = 1553$; 25.7 %) έναντι STATIVER 80 mg ($n = 1477$; 24.5 %); RR 0.94, 95 % CI: 0.88 έως 1.01. Η απόλυτη διαφορά σχετικά με την LDLC μεταξύ των δύο ομάδων κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν 0.35 ± 0.01 mmol/L. Τα προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας εκτός του ότι η συχνότητα μυοπάθειας ήταν περίπου 1.0 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STATIVER 80 mg σε σύγκριση με 0.02 % σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με STATIVER 20 mg. Περίπου το ήμισυ αυτών των περιστατικών μυοπάθειας παρουσιάσθηκε κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Η συχνότητα μυοπάθειας κατά την διάρκεια κάθε επόμενου χρόνου θεραπείας ήταν περίπου 0.1%.

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

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

Κλινικές Μελέτες σε Παιδιά και Εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών)

Σε μια διπλή –τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, 175 ασθενείς (99 αγόρια σταδίου Tanner II και άνω και 76 κορίτσια που είναι τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την εμμηναρχή), ηλικίας 10-17 ετών (μέση ηλικία 14.1ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (heFH) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με σιμβαστατίνη ή placebo για 24 εβδομάδες (βασική μελέτη). Για να συμπεριληφθούν στη μελέτη απαιτήθηκε να έχουν αρχικό επίπεδο LDL-C μεταξύ 160 και 400mg/dL και τουλάχιστον ένα από τους γονείς με επίπεδο LDL-C

>189mg/dL. Η δόση της σιμβαστατίνης (μία φορά ημερησίως κατά το βράδυ) ήταν 10 mg για τις πρώτες 8 εβδομάδες, 20 mg για τις επόμενες 8 εβδομάδες, και 40 mg στη συνέχεια. Σε μία επέκταση 24 εβδομάδων, 144 ασθενείς επιλέχθηκαν να συνεχίσουν τη θεραπεία και έλαβαν σιμβαστατίνη 40 mg ή placebo.

Το STATIVER μείωσε σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των LDL-C, TG, και Apo B. Τα αποτελέσματα της επέκτασης σε 48 εβδομάδες ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, η μέση τιμή της LDL-C που είχε ληφθεί ήταν 124.9 mg/dL (εύρος 64.0-289.0 mg/dL) στην ομάδα με STATIVER 40 mg σε σύγκριση με την τιμή 207.8 mg/dL (εύρος 128.0-334.0 mg/dL) στην ομάδα με placebo.

Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με σιμβαστατίνη (με δόσεις που αυξήθηκαν από 10, 20 και έως 40mg ημερησίως κατά διαστήματα 8 εβδομάδων), το STATIVER μείωσε την μέση LDL-C κατά 36.8% (placebo: 1.1% αύξηση από την αρχική τιμή), Apo B κατά 32.4% (placebo: 0.5%), και μέση τιμή των επιπέδων TG κατά 7.9% (placebo: 3.2%) και αύξησε τη μέση τιμή των επιπέδων της HDL-C κατά 8.3% (placebo: 3.6%). Οι ευεργετικές επιδράσεις της χρήσης μακράς διάρκειας του STATIVER σε καρδιαγγειακά συμβάματα στα παιδιά με heFH δεν είναι γνωστές.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δόσεων πάνω από 40 mg ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η αποτελεσματικότητα μακράς διάρκειας θεραπείας με σιμβαστατίνη κατά την εφηβεία στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την ενηλικίωση, δεν έχει τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σιμβαστατίνη είναι μία 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.

Οι Φαρμακοκινητικές ιδιότητες έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικες. Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά και εφήβους δεν υπάρχουν διαθέσιμα.

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 μία από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης, βρέθηκε ότι είναι λιγότερο από 5 % της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση των ενεργών μεταβολιτών στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1-2 ώρες μετά την χορήγηση της σιμβαστατίνης. Ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρέασε την απορρόφηση.

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

Κατανομή

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

Απέκκριση

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του συστήματος CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-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 μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του κυμαίνονταν στις 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο 0,3 % της ενδοφλέβιας δόσης, IV, απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

Το οξύ της σιμβαστατίνης λαμβάνεται ενεργά στα ηπατοκύτταρα από τον μεταφορέα OATP1B1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Πολυμορφισμός SLCO1B1

Οι φορείς του αλληλόμορφου SLCO1B1 γονιδίου c.521T>C έχουν χαμηλότερη δραστηριότητα OATP1B1. Η μέση έκθεση (AUC) του κύριου ενεργού μεταβολίτη, του οξέος της σιμβαστατίνης είναι 120% σε ετεροζυγώτη (CT) του αλληλόμορφου C και 221% σε ομόζυγους (CC) φορείς σε σχέση με εκείνους των ασθενών που έχουν τον πιο κοινό γενότυπο (TT). Το αλληλόμορφο C έχει συχνότητα 18% του ευρωπαϊκού πληθυσμού. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης του οξέως 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, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γενotoξικότητα 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 δυσμορφία και δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

STATIVER 40 mg:

Πυρήνας δισκίου: Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Starch maize pregelatinised, Butylated hydroxyanisole, Ascorbic acid, Citric acid monohydrate, Magnesium stearate

Επικάλυψη: Hypromellose, Hyprollose, Iron oxide, red (E172), Titanium dioxide (E171), Talc Purified.

STATIVER 80 mg:

Πυρήνας δισκίου: Lactose monohydrate, Cellulose microcrystalline, Starch maize pregelatinised, Butylated hydroxyanisole, Ascorbic acid, Citric acid monohydrate, Magnesium stearate.

Επικάλυψη: Hypromellose Iron oxide, red (E172), Iron oxide, yellow (E172), Titanium dioxide (E171), Macrogol 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

STATIVER 40 mg:

PVC-PVDC-Αλουμίνιο Blister(s) συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 20 και 30 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

STATIVER 80 mg:

PVC-PVDC-Αλουμίνιο Blister(s) συσκευασμένα σε κουτί από χαρτόνι.

Μεγέθη συσκευασίας: 10 και 20 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση

7. Υπεύθυνος της άδειας κυκλοφορίας

Cross Pharmaceuticals Ltd

12ο Χλμ. Ε.Ο.Θεσσαλονίκης – Μουδανιών

Τ.Θ 60632 Θεσσαλονίκη

Τ.Κ. 57001

Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STATIVER 40 mg: 47300/21.10.2009

STATIVER 80 mg: 47301/21.10.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2016