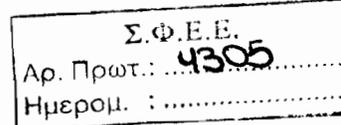




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός



ΑΘΗΝΑ, 30-11-2006
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 75486

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελεγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Β. Ρηγά
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SIMVASTATIN**.

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση"
- β) Την υπ' αριθμ. 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-161/23-6-2006

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- Α)** Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SIMVASTATIN**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα θ.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μεικτής 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 αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, είτε με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε λήμμα 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εύρος δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg/ημερησίως χορηγούμενο από το στόμα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η αναπροσαρμογή δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80 mg/ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και να συνεχίσει με αυτή τη δίαιτα κατά την διάρκεια της θεραπείας με SIMVASTATIN. 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 SIMVASTATIN 40 mg/ημερησίως χορηγούμενο το βράδυ ή 80 mg/ημερησίως διηρημένο σε τρεις δόσεις, δύο των 20 mg κατά την διάρκεια της ημέρας και μία δόση των 40 mg το βράδυ. Το SIMVASTATIN 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 SIMVASTATIN είναι 20 ως 40 mg/ημερησίως χορηγούμενο ως εφάπαξ δόση το βράδυ σε ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD, με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία). Η θεραπεία με το φάρμακο μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με την δίαιτα και την άσκηση. Προσαρμογές της δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω.

Συνδυασμένη θεραπεία

Το SIMVASTATIN είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα 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 SIMVASTATIN κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης, που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ ημερησίως), η δοσολογία του SIMVASTATIN δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με SIMVASTATIN η δοσολογία του SIMVASTATIN δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20 mg/ ημερησίως (βλέπε λήμματα 4.4 και 4.5).

Δοσολογία για σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το SIMVASTATIN δεν υφίσταται σημαντική απέκκριση από τη νεφρική οδό, δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), δόσεις πάνω από 10 mg/ημερησίως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και εάν θεωρηθεί αναγκαίο να χορηγούνται προσεκτικά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Χρήση στα παιδιά και τους εφήβους

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια / ραβδομυόλυση

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης κρεατίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομυόλυση 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 ενεργείας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα.

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

Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν θα πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε ευνόητη διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), θα πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από την θεραπεία

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

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

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

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 προηγούμενως κάποια μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η θεραπεία με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη (> 5 x ULN) η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίσει.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας

Εάν 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 προσδιορισθεί κατά την απουσία αυστηρής εξάσκησης, αυξημένα σημαντικά (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακομμή και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 x ULN, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

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

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

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

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραδιομύλυση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ημερησίως) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιοδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Υπάρχει επίσης μία μικρή αύξηση του κινδύνου όταν χορηγείται διλτιαζέμη με σιμβαστατίνη 80 mg.

Συνεπώς, σχετικά με τους αναστολείς CYP3A4, η χορήγηση της σιμβαστατίνης ταυτόχρονα με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια αυτής της θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και ορισμένων λιγότερο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4: κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5). Ταυτόχρονη λήψη χυμού κρέιπ φρουτ και σιμβαστατίνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα με κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη, ή δόσεις νιασίνης (≥ 1 g/ ημερησίως), που ελαττώνουν τα λιπίδια. Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας σιμβαστατίνης 10 mg ημερησίως με άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης), νιασίνη, κυκλοσπορίνη ή δαναζόλη θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου από αυτούς τους συνδυασμούς (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

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

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

Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμέρους αύξηση (> 3 x ULN) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάστηκε σε μερικούς ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη. Όταν η σιμβαστατίνη διεκόπη προσωρινά ή τελείως σ' αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα των τρανσαμινασών επανήλθαν αργά στα πριν την έναρξη της θεραπείας επίπεδα.

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά στη συνέχεια εάν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 80 mg θα πρέπει να κάνουν ένα επιπλέον έλεγχο πριν από την τιτλοποίηση, 3 μήνες μετά την τιτλοποίηση στην δοσολογία των 80 -mg και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ. κάθε εξάμηνο) για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

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

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

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με
Αυξημένο κίνδυνο για μυοπάθεια / Ραβδομυόλυση

Παράγοντες που αλληλεπιδρούν	Συστάσεις κατά την συνταγογράφηση
<p><i>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4:</i> Ιτρακοναζόλη Κετοконаζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεασών Νεφαζοδόνη</p>	Αντενδείκνυνται με σιμβαστατίνη
Γεμφιβροξίλη	Να αποφεύγεται αλλά εάν είναι απαραίτητο, να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Κυκλοσπορίνη Δαναζόλη Άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) Νιασίνη (≥ 1g ημερησίως)	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 10mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Αμιοδαρόνη Βεραπαμίλη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 20mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Διλτιαζέμη	Να μην υπερβαίνεται η δόση των 40mg σιμβαστατίνης ημερησίως.
Χυμός γκρέϊπ φρούτ	Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέϊπ φρούτ όταν λαμβάνετε σιμβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη

Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το σύστημα CYP3A4

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

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

Κυκλοσπορίνη

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

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση δαναζόλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλ. λήμμα 4.2 και 4.4).

Γεμφιβροζίλη

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

Αμιοδαρόνη και βεραπαμίλη

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

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

Διλτιαζέμη

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

Χυμός γκρέϊπ φρούτ

Ο χυμός γκρέϊπ φρούτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 3A4. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από 1 λίτρο ημερησίως) χυμού γκρέϊπ φρούτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης. Η λήψη 240 ml χυμού γκρέϊπ φρούτ κατά το πρωί και σιμβαστατίνης κατά το βράδι οδήγησε επίσης σε μία 1,9-πλάσια αύξηση. Η λήψη χυμού γκρέϊπ φρούτ κατά την διάρκεια της θεραπείας με σιμβαστατίνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επίδρασης της σιμβαστατίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

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

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημέρα ενίσχυσε μετριώς την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που χαρακτηρίζεται ως International Normalized Ratio (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς της μελέτης αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις σημειωθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του σιμβαστατίνης αλλάξει, ή διακοπεί, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συνδεθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

4.6 Γαλουχία και γαλουχία

Κύηση

Το SIMVASTATIN αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε λήμμα 4.3).

Η παρούσα 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 πιθανολογούμενων εγκυμοσυνών που εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στο SIMVASTATIN ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάσθηκε 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 SIMVASTATIN ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με SIMVASTATIN μπορεί να μειώσει τα εμβρυικά επίπεδα των μεθαλονικών 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 SIMVASTATIN δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με SIMVASTATIN θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μόλις διαγνωσθεί ότι δεν υπάρχει εγκυμοσύνη (βλέπε λήμμα 4.3).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η σιμβαστατίνη 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 SIMVASTATIN δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε λήμμα 4.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το SIMVASTATIN 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 του ρυθμού εμφάνισής τους σε μεγάλες, μεγάλης διάρκειας, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την μελέτη HPS και την 4S με 20,536 και 4,444 ασθενείς, αντιστοίχως (βλέπε λήμμα 5.1). Κατά την HPS έχουν καταγραφεί μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και μυαλγία, αύξηση των τρανσαμινασών του ορού και της CK. Κατά την 4S έχουν καταγραφεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανφέρονται παρακάτω. Εάν ο ρυθμός εμφάνισης με την σιμβαστατίνη ήταν μικρότερος ή παρόμοιος με αυτό του placebo σ'αυτές τις μελέτες, και υπήρχαν σχετικές αυθόρμητες αναφορές παρόμοιας αιτιολογίας, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ως 'σπάνιες'.

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας, HPS, (βλέπε λήμμα 5.1) που περιέλαβε 20.536 ασθενείς, που έλαβαν 40 mg/ημερησίως SIMVASTATIN (n = 10,269) ή placebo (n = 10,267), τα προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν SIMVASTATIN 40 mg και των ασθενών που έλαβαν placebo κατά τη διάρκεια των 5 ετών, κατά μέσο όρο, της μελέτης. Το ποσοστό της διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο (4.8 % σε ασθενείς που έλαβαν SIMVASTATIN 40 mg, σε σύγκριση με 5.1 % των ασθενών που έλαβαν placebo). Η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ήταν < 0.1 % σε ασθενείς που έλαβαν ZOCOR 40 mg. Αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών (> 3 x ULN διαπιστώθηκαν με επανώλο βανόμενο έλεγχο), εμφανίσθηκαν στο 0,21 % (n = 21) των ασθενών που έλαβαν SIMVASTATIN 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 (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1,000, < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10,000 < 1/1,000), Πολύ σπάνιες (< 1/10,000) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: αναιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες: κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Σπάνιες: δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, πανκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατίτιδα/ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών:

Σπάνιες: οστεοπαθεια, ραβδομυόλυση (βλέπε λήμμα 4.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σπάνιες: ασθένεια

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

Παρακλινικές εξετάσεις:

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης

Κωδικός ATC: C10A A01

Μετά την από το στόμα χορήγηση, η σιμβαστατίνη, η οποία είναι μία αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ στην αντίστοιχη ενεργό μορφή β-υδροξυοξύ, 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, ένα πρώιμο και καθοριστικό στάδιο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.

Το SIMVASTATIN έχει δείξει ότι μειώνει τις φυσιολογικές αλλά και τις αυξημένες συγκεντρώσεις της LDL-χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως από υψηλής συγγένειας LDL υποδοχέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται μείωση της LDL με το SIMVASTATIN, μπορεί να περιλαμβάνει και τη μείωση των συγκεντρώσεων της VLDL χοληστερόλης(VLDL-C) και την επιαγωγή των LDL υποδοχέων, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή και/ή τον αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης.

Η αποπολιπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SIMVASTATIN. Επιπρόσθετα, το SIMVASTATIN 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 Προυπάρχουσα Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος.

Στη μελέτη καρδιακής προστασίας (HPS), αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με SIMVASTATIN 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 SIMVASTATIN 40 mg/ημερησίως και 10,267 ασθενείς έλαβαν placebo για ένα διάστημα κατά μέσο όρο 5 ετών. Κατά την έναρξη 6,793 ασθενείς (33 %) είχαν επίπεδα LDL-C κάτω από 116 mg/dl, 5,063 ασθενείς (25 %), είχαν επίπεδα μεταξύ 116 mg/dl και 135 mg/dl και 8,680 ασθενείς (42 %) είχαν επίπεδα μεγαλύτερα από 135 mg/dl.

Η θεραπεία με SIMVASTATIN 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 SIMVASTATIN 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 SIMVASTATIN μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαυλικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερειακών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 30 % (p < 0,0001) και 16 % (p = 0,006), αντιστοίχως. Το SIMVASTATIN 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 ZOCOR μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών των αγγείων σε μεγαλύτερη έκταση, συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης περιφερειακών αγγείων (χειρουργείο ή αγγειοπλαστική), ακρωτηριασμός των κάτω άκρων ή έλκη των ποδιών, κατά 21 % (p = 0,0293).Η αντίστοιχη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων ήταν παρόμοια σε κάθε υποομάδα ασθενών που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς στεφανιαία καρδιακή νόσο αλλά οι οποίοι είχαν αγγειοεγκεφαλική νόσο ή νόσο των περιφερειακών αγγείων,άνδρες και γυναίκες,αυτών που η ηλικία τους είναι είτε κάτω ή πάνω από 70 ετών όταν εισήχθησαν στη μελέτη, με ή χωρίς υπέρταση,και προπύκτων αυτών με LDL χοληστερόλη 3.0 mmol/l κατά την έναρξη.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επίβιωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με SIMVASTATIN στην ολική θνησιμότητα αξιολογήθηκε σε 4,444 ασθενείς με ΣΚΝ και με μέση ολική χοληστερόλη 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). Σ'αυτή τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγουμένως εμφράγμα του μυοκαρδίου(EM) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με διαιταρομινμη παρακολούθηση και είτε SIMVASTATIN 20-40 mg/ημερησίως(n = 2,221) ή placebo (n = 2,223) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη.Το SIMVASTATIN 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 0,5 %). Το SIMVASTATIN 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 SIMVASTATIN μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων (εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) κατά 28 %. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σχετικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη Υπερλιπιδαιμία

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτενή απέκκριση πρώτης ούζου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι ο πρωταρχικός χώρος δράσης της ενεργού μορφής. Η διαθεσιμότητα του β-υδρόξυ οξέος στην συστηματική κυκλοφορία, μετά από μία από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης, βρέθηκε ότι είναι λιγότερο από 5 % της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση των ενεργών μεταβολιτών στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1-2 ώρες μετά την χορήγηση της σιμβαστατίνης. Ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει 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 δεσμευση της σιμβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της είναι > 95 %.

Απέκκριση

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του συστήματος CYP3A4 (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5). Οι κύριοι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδρόξυ οξύ και τέσσερις επιπλέον ενεργοί μεταβολίτες. Κατόπιν χορήγησης από του στόματος ραδιενεργού σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, 13 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και 60 % στα κόπρανα εντός 96 ωρών. Το ποσοστό που ανακτήθηκε στα κόπρανα αποτελεί το απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν ισοδύναμο με αυτό που απεκρίθηκε στη χολή καθώς επίσης μη απορροφημένο φαρμακευτικό προϊόν. Κατόπιν ενδοφλέβιας ένεσης του μεταβολίτη β-υδρόξυ οξύ, ο χρόνος ημίσειας ζωής του κυμαίνονταν στις 1,9 ώρες. Κατά μέσο όρο μόνο 0,3 % της ενδοφλέβιας δόσης IV, απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή αναστολέων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Καταλογος των εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

7. Υπεύθυνος της άδειας κυκλοφορίας

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Β) Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **SIMVASTATIN**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία

1.2 Σύνθεση:

Δραστική ουσία: Simvastatin

Έκδοχα:

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

1.5 Περιγραφή - Συσκευασία

Το SIMVASTATIN των 5mg ,40mg,και 80mg διατίθεται σε κουτιά των 10 δισκίων επικαλυμμένων με υμένιο.

Το SIMVASTATIN των 10mg,και 20mg διατίθεται σε κουτιά των 20 δισκίων επικαλυμμένων με υμένιο.

Τα δισκία SIMVASTATIN 5mg είναι υποκίτρινα, σε σχήμα ασπίδας επικαλυμμένα με υμένιο,επίπεδα και στις δύο πλευρές..

Τα δισκία SIMVASTATIN 10mg είναι ροζ,στρογγυλά , επικαλυμμένα με υμένιο, επίπεδα και στις δύο πλευρές..

Τα δισκία SIMVASTATIN 20mg είναι χρώματος ανοικτού καφέ, στρογγυλά , επικαλυμμένα με υμένιο, επίπεδα και στις δύο πλευρές.

Τα δισκία SIMVASTATIN 40mg είναι κόκκινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με υμένιο, επίπεδα και στις δύο πλευρές.

Τα δισκία SIMVASTATIN 80mg είναι κόκκινα capsule-shaped, επικαλυμμένα με υμένιο στη μία πλευρά σημειωμένο «το 543» και στην άλλη «το 80».

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Υπολιπιδαιμικό/Αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

1.8 Παρασκευαστής-Συσκευαστής

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

- Το SIMVASTATIN μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα σας. Ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της hydroxymethylglutaryl-coenzyme Α ρεδοουκτάσης (HMG-CoA).

- Η χοληστερόλη μπορεί να προκαλέσει στεφανιαία νόσο (Σ.Ν), φράσσοντας τα αιμοφόρα αγγεία τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στην καρδιά. Αυτή η απόφραξη ή η σκλήρυνση των αρτηριών καλείται αθηροσκλήρυνση. Η αθηροσκλήρυνση μπορεί να οδηγήσει σε πόνους στο στήθος (στηθάγχη) και σε καρδιακή προσβολή.

-Εάν έχετε στεφανιαία νόσο, ο γιατρός σας συνταγογράφησε το SIMVASTATIN για να επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, να μειώσει την συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων και για να μειώσει τον κίνδυνο για καρδιακή προσβολή.

2.2 Ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μεικτής δυσλιπιδαιμίας, ως συμπληρωματικό της δίαιτας, όταν η απόκριση 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 αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε λήμμα 5.1).

2.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Ξενεργός ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό.
(Βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε επίσης Κύηση και γαλουχία).
- εάν λαμβάνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:
 - τα αντιμυκητιασικά ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη
 - τα αντιβιοτικά ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη
 - αναστολείς ΗΙV πρωτεασών (όπως ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουίναβίρη)
 - το αντικαταθλιπτικό νεφαζοδόνη.

2.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Πριν την έναρξη της θεραπείας με simvastatin, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια ώστε να ελεγχθεί η υπερχοληστερολαιμία με κατάλληλη διαίτα και άσκηση και να μειωθεί το σωματικό βάρος στους παχύσαρκους ασθενείς. Επίσης θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης άλλων ιατρικών προβλημάτων που πιθανόν υπάρχουν. Πληροφορήστε το γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρικά προβλήματα έχετε ή είχατε και για οποιαδήποτε αλλεργία.

Μυοπάθεια / ραβδομυόλυση

Η σιμβαστατίνη, όπως άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, περιστασιακά προκαλούν μυοπάθεια που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία με επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) πάνω από 10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η μυοπάθεια μερικές φορές εκδηλώνεται όπως η ραβδομυόλυση με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως συνέπεια της μυοσφαιρινουρίας και πολύ σπάνια έχουν εμφανισθεί θάνατοι.

Αναφέρατε στο γιατρό σας αμέσως ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, μυϊκή ευαισθησία ή μυϊκή αδυναμία ιδίως αν συνοδεύεται από κακουχία ή πυρετό

Έλεγχος της κινάσης της κρεατίνης

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να γίνονται μετά από κουραστική άσκηση ή όταν υπάρχει οποιαδήποτε ευνόητη διαφορετική αιτία για την αύξηση της CK, επειδή αυτό δυσκολεύει την αξιολόγηση της τιμής της. Εάν τα επίπεδα της CK έχουν σημαντικά αυξηθεί από την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), πρέπει να μετρώνται και πάλι 5 ως 7 ημέρες αργότερα προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν από την θεραπεία

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

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

Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά υψηλότερα από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια (περισσότερο από 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν την έναρξη της αγωγής το φάρμακο δεν θα σας χορηγηθεί.

Κατά την 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 προσδιορισθεί κατά την απουσία αυστηρής εξάσκησης, αυξημένα σημαντικά (> 5 x ULN), η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινά δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι < 5 x ULN, πρέπει να ληφθεί υπόψη

Διακοπή της θεραπείας. Εάν υπάρχει υποψία μυοπάθειας για οποιοδήποτε λόγο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

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

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

Μέτρα για την μείωση του κινδύνου μυοπάθειας που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης λήμμα 2.5).

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση αυξάνεται την ταυτόχρονη λήψη σιμβαστατίνης με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, αναστολείς πρωτεασών HIV, νεφαζοδόνη, κυσώς και με γεμφιβραζίλη, κυκλοσπορίνη και δαναζόλη.

Επίσης ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύλυση αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ($\geq 1\text{g/ημερησίως}$) ή ταυτόχρονης χορήγησης αμιωδαρόνης ή βεραπαμίλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμμα 2.5). Υπάρχει επίσης μία μικρή αύξηση του κινδύνου όταν χορηγείται διατιαζέμη με σιμβαστατίνη 80 mg.

Η συνδυασμένη χορήγηση της σιμβαστατίνης με γεμφιβροζίλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου. Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας σιμβαστατίνης 10 mg ημερησίως με άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης), νιασίνη, κυκλοσπορίνη ή δαναζόλη θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου από αυτούς τους συνδυασμούς (βλέπε λήμμα 2.5).

Ηπατικές επιδράσεις

Συνιστάται να γίνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά στη συνέχεια, εάν ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 80 mg θα πρέπει να κάνουν ένα επιπλέον έλεγχο πριν από τη ρύθμιση της δόσης, 3 μήνες μετά τη ρύθμιση της δόσης στα 80 mg και περιοδικά για το επόμενο διάστημα (π.χ. κάθε εξάμηνο) για τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

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

Ενημερωστε το γιατρό σας εάν καταναλώνετε μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε βαρεία νεφρική ανεπάρκεια, ή πριν από σοβαρή χειρουργική επέμβαση.

2.4.2 Χρήση κατά την εγκυμοσύνη

Το SIMVASTATIN αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία μπορούν να παίρνουν SIMVASTATIN μόνο όταν δεν υπάρχει περίπτωση να τεκνοποιήσουν και αφού πληροφωρηθούν από τον γιατρό τους πιθανούς κινδύνους.

Εάν μια ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή μείνει έγκυος, ο γιατρός θα πρέπει να ενημερωθεί αμέσως και το φάρμακο πρέπει να διακοπεί λόγω του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

2.4.3 Χρήση κατά το θηλασμό

Το SIMVASTATIN αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

2.4.4 Χρήση στα παιδιά

Επειδή δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά και έφηβους, το SIMVASTATIN δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση.

2.4.5 Χρήση στους ηλικιωμένους

Το SIMVASTATIN είναι εξίσου αποτελεσματικό και ασφαλές τόσο σε ηλικιωμένους όσο και σε νεώτερους σε ηλικία ασθενείς (βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων

Εάν είστε οδηγός, χειριστής μηχανημάτων ή η εργασία σας απαιτεί συγχρονισμό και εγρήγορση, θα πρέπει να γνωρίζετε τον τρόπο αντίδρασής σας στο φάρμακο και τους πιθανούς κινδύνους από τη μειωμένη ικανότητα αντίδρασης. Εάν οδηγείτε ή χειρίζεσθε μηχανήματα, θα πρέπει να λάβετε υπόψη ότι σπάνια έχει αναφερθεί ζάλη κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

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

Βλέπε επίσης "Αντενδείξεις"

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενημερώστε το γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε ή σχεδιάζετε να πάρετε, καθώς και εκείνα που μπορείτε να πάρετε χωρίς ιατρική συνταγή, διότι μπορεί να μεταβληθεί η δράση τους ή η αποτελεσματικότητά τους ή να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συγχωρήγησή τους.

Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε οποιοδήποτε γιατρό σας συνταγογραφεί νέα φάρμακα, ότι λαμβάνετε SIMVASTATIN.

Επειδή όταν λαμβάνετε SIMVASTATIN με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης (βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες), είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας εάν λαμβάνετε:

- φιβράτες ή γεμφιβροζίλη
- κυκλοσπορίνη (ανοσοκατασταλτικό φάρμακο).
- θαναζόλη
- αντιμυκητιασικά (όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη),
- τα αντιβιοτικά ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, και τελιθρομυκίνη
- αναστολείς HIV πρωτεασών (όπως ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουίναβίρη),
- το αντικαταθλιπτικό νεφαζοδόνη,
- αμιωδαρόνη (φάρμακο για την θεραπεία της αρρυθμίας)
- βεραπαμίλη ή ειλπαζέμη (φάρμακα για την θεραπεία της υπέρτασης ή της στηθάγχης ή άλλες καρδιακές καταστάσεις)
- μεγάλες δόσεις ($\geq 1g$ /ημερησίως) νιασίνης ή νικοτινικού οξέος.

Η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη.

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομύωση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση θαναζόλης με μεγαλύτερες δόσεις σιμβαστατίνης (βλ. λήμμα 2.4 και 2.6).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του SIMVASTATIN με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, αναστολείς HIV πρωτεασών ή νεφαζοδόνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, η θεραπεία με σιμβαστατίνη, πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια αυτής της θεραπείας.

Η συνδυασμένη χορήγηση του SIMVASTATIN με φιβράτες ή νιασίνη πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν κατά την κρίση του γιατρού το όφελος περαιτέρω μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων είναι πιθανόν να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου αυτού του συνδυασμού φαρμάκων.

Η δόση του SIMVASTATIN δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

Η δόση του SIMVASTATIN δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διλτιαζέμη, εκτός και αν το κλινικό όφελος φαίνεται να υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

Είναι επίσης αναγκαίο να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε αντιπηκτικά (φάρμακα που εμποδίζουν τον σχηματισμό θρόμβων όπως η βαρφαρίνη, φενπτοκουμόνη ή ακενοκουμαρόλη).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με SIMVASTATIN και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να διασφαλισθεί ότι δεν έχει εμφανισθεί σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις σημειωθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης μπορεί στη συνέχεια οι χρόνοι προθρομβίνης να ελέγχονται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση του SIMVASTATIN αλλάξει, ή διακοπεί, πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν έχει συνδεθεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Ο χυμός κίτρου περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αλλάζουν τον μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του SIMVASTATIN. Η κατανάλωση του χυμού κίτρου πρέπει να αποφεύγεται.

2.5 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Υποχοληστερολαιμία

Πριν την έναρξη της θεραπείας με SIMVASTATIN, θα πρέπει να υποβληθείτε σε διαιτητική αγωγή για τη μείωση της χοληστερόλης και εάν η ανταπόκριση στη δίαιτα και σε άλλα μη φαρμακολογικά μέσα αποδειχθεί μη αποτελεσματική, τότε να συνεχίσετε με αυτή τη δίαιτα και να λάβετε παράλληλα θεραπεία με SIMVASTATIN, όπως θα σας συστήσει ο ιατρός σας.

Οι δόσεις εξατομικεύονται από τον ιατρό σας ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και τον επιθυμητό στόχο θεραπείας και την ανταπόκριση σας στο φάρμακο.

Η συνήθης αρχική ημερήσια δόση είναι 10-20 mg άπαξ ημερησίως, το βράδυ.

Ασθενείς για τους οποίους απαιτείται μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της LDL (μεγαλύτερη από 45 %) μπορεί να αρχίσουν τη θεραπεία με 20-40 mg/ημερησίως χορηγούμενο ως εφάπαξ δόση το βράδυ.

Η μέγιστη δόση είναι 80 mg /ημερησίως.

Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνον σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Το εύρος δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg ημερησίως

Η αναπροσαρμογή της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μικρότερα των 4 εβδομάδων μέχρι την μέγιστη δόση των 80 mg/ ημερησίως ως εφάπαξ δόση το βράδυ

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Βάσει των αποτελεσμάτων μίας ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι ZOCOR 40mg/ημέρα χορηγούμενο το βράδυ ή 80mg/ημέρα διηρημένο σε τρεις δόσεις, δύο των 20mg κατά τη διάρκεια της ημέρας και μία δόση 40mg το βράδυ.

Το SIMVASTATIN πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς σαν συμπληρωματικό σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ LDL αφαίρεση) ή εφόσον τέτοιες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η συνήθης δόση του SIMVASTATIN 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 διαίτα και την άσκηση. Προσαρμογές της δόσεως, εάν απαιτηθεί, θα πρέπει να γίνονται όπως αναφέρθηκε ειδικά παραπάνω

Συνδυασμένη θεραπεία

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

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με το SIMVASTATIN κυκλοσπορίνη, δαναζόλη, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης, που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ ημερησίως), η δοσολογία του SIMVASTATIN δεν πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με SIMVASTATIN η δοσολογία του SIMVASTATIN δεν πρέπει να υπερβαίνει 20 mg ημερησίως (βλέπε λήμματα 2.4 και 2.5).

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

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ωστόσο πρέπει ναδεικνύεται προσοχή όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Σ'αυτούς τους ασθενείς πρέπει η ημερήσια δόση να είναι 10 mg/ημερησίως και να παρακολουθούνται προσεκτικά

Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά. Η simvastatin δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση προς το παρόν.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Αν και η εμπειρία με ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη, η αποτελεσματικότητα ως προς την μείωση της χοληστερόλης με τις συνήθεις δόσεις ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στο γενικό πληθυσμό και δεν υπήρχε κάποια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών και εργαστηριακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Στις λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί με SIMVASTATIN δεν εμφανίσθηκαν στους ασθενείς σημαντικά συμπτώματα και όλοι οι ασθενείς επανήλθαν χωρίς επακόλουθα.

Ωστόσο σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Τηλ. Κέντρου δηλητηριάσεων 2107793777.

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οποιοδήποτε φάρμακο είναι δυνατό να προκαλέσει αποτελέσματα διαφορετικά από τα επιδιωκόμενα ή να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το SIMVASTATIN είναι γενικά καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το φάρμακο είναι οι ακόλουθες:

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει 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) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: αναιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες: κεφαλαλγία, παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος :

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

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων :

Σπάνιες: ηπατίτιδα/ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση, αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών:

Σπάνιες: μυοπάθεια, ραβδομύλυση (βλ. λήμμα 2.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:
Σπινίως: ασθένεια

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

Παρακλινικές εξετάσεις :

Σπινίως: αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, γ-γλουταμυλο τρανσπεπτιδάση) αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση των επιπέδων της GK στον ορό.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση.

Προσπαθήστε να λαμβάνετε το SIMVASTATIN όπως σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Όμως εάν παραλείψετε μια δόση, μην πάρετε μια επιπλέον της κανονικής δόσης αλλά συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα

2.10 Ημερομηνία λήξης

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία με τέσσερα νούμερα μετά το Ημ. Ληξ. Τα πρώτα δύο νούμερα δείχνουν το μήνα και τα τελευταία δύο νούμερα δείχνουν το χρόνο.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία < 30°C

Διατηρείτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί τον ιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο ενημερώστε πρώτος το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον ιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.

- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά

4. ΤΥΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

Γ) Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου

Δ) Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ. 40678/22-7-2004

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. Υπ. Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμ. ματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περιθαλψή)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 70 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας)
4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Καρύζη 6, 117 43 Αθήνα
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 124 & Αγαθήμερου
115 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΤΕΒΕ- Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 5, 103 51 Αθήνα
9. ΟΓΑ κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Ο.Ε.Σ Ναύτου Πειραιώς
κ.Παλαιολόγου 15
105 35 Πειραιάς

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γεωστώνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
- ✓ 13. ΣΕΠ
Λ. Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσοίου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πενταπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμάκων
 - β) Τμήμα Γραμματείας Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/ση Φαρμάκων Μελετών & Έρευνας
4. Δ/ση Εργαστηρίων
5. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελεγχου Προϊόντων
 - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
 - β) Τμήμα Μηχ. Ενημέρωσης
 - γ) Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
6. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
εγκ.2006