

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Merck Sharp & Dohme G.m.b.H. Donau-City Strasse 6 1220 - Wien, Austria	ZOCORD	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgique	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λανία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Oy Leiras Finland Ab Yliopistonkatu 34 A 20100 Turku, Finland	COROLIN	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 3, Avenue Hoche 75008 Paris, France	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE 174, Avenue de France 75013 Paris, France	LODALES	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Dieckmann Arzneimittel GmBH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZOCOR FORTE XL	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	LIPOCARD	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar, Germany	ZEMOX	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	5 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Boehringer Ingelheim Pharma KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein, Germany	DENAN	80 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Marketing Authorization Holder Merck & Co., INC Whitehouse Station, N.J. USA	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	VIANEX S.A. Tatoioy Street P.O. Box 52894 146 10N. Erithrea, Greece	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Merck Sharp & Dohme (Italia) SpA. Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	SINVACOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6 00191 Rome, Italy	ZOCOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Istituto Gentili SpA. Via Mazzini 112 56125 Pisa, Italy	LIPONORM	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sigma Tau SpA Via Pontina Km 30, 400 Pomezia (Rome) Italy	SIVASTIN	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Mediolanum SpA Via S.G. Cottolengo 15 20143 Milano, Italy	MEDIPO	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Merck Sharp & Dohme B.V. Succursale belge Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles/Brussel, Belgique	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	BOZARA	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço de Arcos, Portugal	ZOCOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 216 Porto Salvo P-2780-730 Paço de Arcos, Portugal	VACOLEST	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCO	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Merck Sharp & Dohme de España SA C/Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid, Spain	ZOCOR	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	LACER, SA Sardenya, 350 080254 Barcelona, Spain	PANTOK	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	10 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	20 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	J. Uriach & Cia SA Avda Camí Reial, 51-57 08184 Palau-solità I Plegamans- Barcelona, Spain	COLEMIN	40 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Λιεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα</u> <u>ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Merck Sharp & Dohme B.V. P.O. Box 581 2003 PC Haarlem, The Netherlands	ZOCORD	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Herts EN11 9BU United Kingdom	ZOCOR	80 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ZOCORD ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλέπε παράρτημα Ι)

- Θέματα ποιότητας

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά θέματα ποιότητας.

Οι φαρμακευτικές πληροφορίες των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) εναρμονίστηκαν, εκτός από τα τμήματα εκείνα που πρέπει να ενσωματωθούν σε εθνικό επίπεδο από τα κράτη μέλη κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ (τμήμα 6).

- Θέματα αποτελεσματικότητας

Οι ΠΧΠ στα κράτη μέλη της ΕΕ παρουσίαζαν αποκλίσεις στα ακόλουθα σημεία:

Τμήμα 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ζητήθηκε από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να προτείνει και να αιτιολογήσει επιστημονικά μια κοινή ευρεία προσέγγιση της ΕΕ, καθώς διαπιστώθηκαν αποκλίσεις στις εθνικές εγκρίσεις σχετικά με τη χρήση του Zocord, ως εξής:

Η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων έχει εγκριθεί σε όλα τα κράτη μέλη, στην Ισλανδία και τη Νορβηγία. Ωστόσο, η διατύπωση (και συνεπώς η ακριβής σημασία) της ένδειξης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών.

Η πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία (τύπου Ια και Ιβ κατά Fredrickson) έχει εγκριθεί σε όλα τα κράτη μέλη, την Ισλανδία και τη Νορβηγία. Ωστόσο, η διατύπωση (και συνεπώς η ακριβής σημασία) της ένδειξης διαφέρει σημαντικά στις εθνικά εγκεκριμένες ΠΧΠ.

Η δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (τύπου ΙΙΙ κατά Fredrickson) έχει ήδη εγκριθεί σε ορισμένα κράτη μέλη.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου ΙV κατά Fredrickson) έχει εγκριθεί μόνο σε ορισμένα κράτη μέλη.

Η ομόζυγος μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας έχει εγκριθεί ως «συμπλήρωμα διαιτητικών και μη παρεμβάσεων, όταν οι παρεμβάσεις αυτές δεν επαρκούν» σε ορισμένα κράτη μέλη, ενώ σε άλλα κράτη μέλη έχει εγκριθεί ως «συμπλήρωμα διαιτητικών και άλλων μη διαιτητικών παρεμβάσεων, όταν δεν επαρκούν οι διαιτητικές και άλλες μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις».

- **Θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μικτής δυσλιπιδαιμίας, θεραπεία της ομόζυγου μορφής οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.**

Έχει αποδειχτεί ότι η σιμβαστατίνη μειώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Οι LDL σχηματίζονται από πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και καταβολίζονται κυρίως από τον LDL υποδοχέα υψηλής συγγένειας. Ο μηχανισμός ελάττωσης των επιπέδων της LDL που διαθέτει η σιμβαστατίνη ενδέχεται να περιλαμβάνει τόσο τη μείωση της συγκέντρωσης της VLDL χοληστερόλης όσο και την επαγωγή του LDL υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή και τον αυξημένο καταβολισμό της LDL χοληστερόλης. Κατά τη θεραπεία με σιμβαστατίνη ελαττώνονται, επίσης, σημαντικά τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β. Επίσης, η σιμβαστατίνη αυξάνει σε μέτριο βαθμό τη χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και μειώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Το αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών είναι η ελάττωση των λόγων ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη και LDL χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη.

- **Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία**

Η ένδειξη για δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου III κατά Fredrickson) έχει εγκριθεί σε 6 κράτη μέλη (Αυστρία, Γαλλία, Ισλανδία, Ιρλανδία, Ολλανδία και Πορτογαλία). Η συγκεκριμένη ένδειξη βασίζεται κυρίως στη μελέτη 133, μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια). Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με πολλές παθήσεις, όπως η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, άλλα πολυγονιδιακά νοσήματα με ανεπαρκή χαρακτηρισμό και η δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία.

Στη μελέτη συμμετείχαν άντρες και γυναίκες ηλικίας 21 έως 70 ετών με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, κατά την οποία τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι άνω των 130 mg/dl και των τριγλυκεριδίων μεταξύ 300 και 700 mg/dl κατά την 4^η και 2^η Εβδομάδα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πληρούσαν τα κριτήρια για συμμετοχή, με την προϋπόθεση ότι η αιμοσφαιρίνη A_{1C} κατά την 4^η Εβδομάδα δεν ήταν ≤10%.

Εκατόν τριάντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ό,τι αφορά τη χορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης, 40 mg σιμβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου. Ο κύριος στόχος ήταν ο καθορισμός της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης 80 mg/ημέρα με διαιτητική αγωγή, της σιμβαστατίνης 40 mg/ημέρα με διαιτητική αγωγή ως προς τη μείωση της LDL χοληστερόλης, σε σχέση με τη διαιτητική αγωγή σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία στο τέλος της έκτης εβδομάδας της θεραπείας.

Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν: η αξιολόγηση των ασθενών με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 6 εβδομάδες: (1) οι επιδράσεις της σιμβαστατίνης 80 mg/ημερησίως + διαιτητική αγωγή και της χορήγησης σιμβαστατίνης 40 mg/ημερησίως + διαιτητική αγωγή σε σχέση με τη διαιτητική αγωγή + εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα επίπεδα της VLDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της μη-HDL-χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης·(2) οι επιδράσεις της σιμβαστατίνης 80 mg/ημερησίως συν διαιτητική αγωγή και της χορήγησης σιμβαστατίνης 40 mg/ημερησίως συν διαιτητική αγωγή σε σχέση με το συνδυασμό διαιτητικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, της VLDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της μη-HDL-χοληστερόλης σε υποομάδα ασθενών με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία και μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM - σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2) και (3) η ασφάλεια και ανοχή της σιμβαστατίνης 80 mg/ημερησίως σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.

Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες ποσοστιαίες διαφορές από τις αρχικές τιμές στις θεραπείες με εικονικό φάρμακο, σιμβαστατίνη 40 mg και σιμβαστατίνη 80 mg για το κύριο τελικό σημείο (LDL χοληστερόλη) και για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (VLDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, μη-HDL-χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, απολιποπρωτεΐνη B και απολιποπρωτεΐνη A-I). Σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (n=24 τυχαιοποιημένοι) οι δόσοεξαρτώμενες ποσοστιαίες διαφορές από τις αρχικές τιμές που παρατηρήθηκαν δεν διέφεραν από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μη διαβητικούς ασθενείς.

Διαπιστώθηκε εκ των υστέρων ότι οκτώ ασθενείς έπασχαν από δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία βάσει των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, της παρουσίας του γονότυπου της απολιποπρωτεΐνης E2/2 και του λόγου VLDL/τριγλυκερίδια ≥0,25. Ο ΚΑΚ παρουσιάζει δεδομένα από 7 ασθενείς (τυχαιοποιημένοι σε τρεις ομάδες) και υποστηρίζει ότι η επίδραση της σιμβαστατίνης βρέθηκε σημαντική για όλες τις μεταβλητές που εξετάστηκαν εκτός της HDL χοληστερόλης (βλέπε πίνακα 1).

Πίνακας 1. Διάμεση τιμή ποσοστιαίας διαφοράς (%) (95% όρια εμπιστοσύνης)

	Εικονικό φάρμακο	Σιμβαστατίνη 40 mg	Σιμβαστατίνη 80 mg
Ολική χοληστερόλη	-7,6 (-24,8/9,5)	-49,6 (-69,0/-30,3)	-51,6 (-57,9/-45,3)
LDL-c	-8,1 (-44,8/28,6)	-49,8(-63,1/-36,6)	-50,5 (-57,5/-43,4)

VLDL-c	-3,8 (-12,7/5,1)	-58,3 (-85,7/-30,9)	-59,5 (-72,9/-46,1)
HDL-c	-1,6 (-14,5/11,2)	6,7 (-10,6/23,9)	6,7 (8-12,5/25,8)
Τριγλυκερίδια	3,5 (-15,3/22,4)	-40,5 (-64,1/-16,8)	38,2 (-50,2/-26,1)

Η μελέτη που διεξήχθη από τους Stuyt et al. ήταν μια ανοικτή μελέτη που περιελάμβανε 12 ασθενείς με οικογενή δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία. Μετά από περίοδο χορήγησης εικονικού φαρμάκου τριών εβδομάδων, η θεραπεία περιελάμβανε αυξανόμενες δόσεις σιμβαστατίνης (10 mg δύο φορές/ημερησίως, 20 mg δύο φορές/ημερησίως και 40 mg δύο φορές/ημερησίως) επί 6 εβδομάδες. Στη δόση των 80 mg, το μέσο επίπεδο χοληστερόλης του ορού μειώθηκε από $12,30 \pm 4,96$ σε $5,29 \pm 1,24$ mmol/l (μέση μείωση 54%) και το μέσο επίπεδο τριγλυκεριδίων του ορού μειώθηκε από $8,77 \pm 7,16$ έως $3,61 \pm 1,33$ mmol/l (-48%), λόγω μείωσης των VLDL και LDL λιπιδίων. Παρατηρήθηκε μείωση στο λόγο VLDL χοληστερόλης προς τριγλυκερίδια του ορού και στις απολιποπρωτεΐνες B και E, γεγονός που υποδηλώνει μείωση της ποσότητας των κυκλοφορούντων αθηρογόνων καταλοίπων.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη από τους Feussner et al. συμμετείχαν 19 ασθενείς με δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με σιμβαστατίνη (20 ή 40 mg/ημερησίως) ή σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη (450 mg/ημερησίως) κατά τη διάρκεια μελέτης 30 εβδομάδων σε εξωτερικούς ασθενείς.

Στη δόση των 20 mg (n=19) το μέσο επίπεδο χοληστερόλης του πλάσματος μειώθηκε κατά 39,3% (p<0,05) και το μέσο επίπεδο τριγλυκεριδίων του πλάσματος κατά 41,8% (ns). Διαπιστώθηκε μείωση κατά 44,8% (ns) της VLDL χοληστερόλης, μείωση κατά 36,5% (p<0,01) της LDL χοληστερόλης και κατά 18,1% (ns) της HDL χοληστερόλης.

Δεκατρείς (13) ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως. Στο συγκεκριμένο μοντέλο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 22,3% (p<0,01). Σε έξι ασθενείς που συνέχιζαν τη μονοθεραπεία για υπερλιπιδαιμία χορηγήθηκε συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg/ημερησίως) και γεμφιβροζίλη (450 mg/ημερησίως). Σε σύγκριση με τη χορήγηση σιμβαστατίνης μόνο, η προσθήκη της γεμφιβροζόλης μείωσε περαιτέρω τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ολικής χοληστερόλης κατά 14,9%, της VLDL χοληστερόλης κατά 23,5% και των τριγλυκεριδίων κατά 17,1%, παρόλο που η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Μία μελέτη που διεξήχθη από τους Civeira et al. σύγκρινε σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή τις επιδράσεις της γεμφιβροζίλης (1200 mg/ημερησίως) και σιμβαστατίνης (20 mg/ημερησίως) όσον αφορά τα λιπίδια, την απολιποπρωτεΐνη AI, την απολιποπρωτεΐνη B, την απολιποπρωτεΐνη E και τα λιπίδια και την περιεκτικότητα της απολιποπρωτεΐνης B στην VLDL, στη λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), στην LDL και την HDL σε 10 ασθενείς με υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της VLDL χοληστερόλης, της IDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης B μειώθηκαν και με τα δύο φάρμακα. Μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($109 \pm 28,2$ mg/dl, p=0,005), της VLDL χοληστερόλης ($24,7 \pm 10,9$ mg/dl, p=0,05) και των VLDL τριγλυκεριδίων ($86,3 \pm 20,2$ mg/dl, p=0,003) σημειώθηκε με τη γεμφιβροζίλη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη. Η μείωση της LDL χοληστερόλης ήταν αποτελεσματικότερη με τη χορήγηση σιμβαστατίνης παρά γεμφιβροζίλης ($44,3 \pm 17,1$ mg/dl, p=0,03). Η HDL χοληστερόλη μετά τη χορήγηση γεμφιβροζόλης ήταν $5,71 \pm 2,37$ mg/dl υψηλότερη από ό,τι μετά τη χορήγηση σιμβαστατίνης.

- **υπερτριγλυκεριδαιμία**

Η ένδειξη για υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Fredrickson) εγκρίθηκε από 4 κράτη μέλη (Αυστρία, Γαλλία, Ισλανδία και Πορτογαλία). Η ένδειξη αυτή βασιζόταν κυρίως στη μελέτη 145, μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική CPMP/459/04

δοκιμή τεσσάρων σκελών σε παράλληλες ομάδες. Πριν την τυχαιοποίηση, προηγήθηκε περίοδος 4 εβδομάδων διαιτητικής αγωγής/χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τις 4 θεραπείες (αναλογία 1:1:1:1) εικονικό φάρμακο, σιμβαστατίνη με 20, 40, ή 80 mg.

Η μελέτη περιελάμβανε άντρες και γυναίκες 18 έως 70 ετών με μέση τιμή τριγλυκεριδίων 300 έως 900 mg/dl κατά την 4^η και 1^η Εβδομάδα. Η χαμηλότερη μεμονωμένη τιμή τριγλυκεριδίων πρέπει να είναι $\geq 70\%$ της υψηλότερης τιμής, ενώ η υψηλότερη τιμή πρέπει να είναι ≤ 900 mg/dl.

Μία υποομάδα 116 ασθενών με μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Fredrickson) προσδιορίστηκε από τα παρακάτω κριτήρια: αρχική τιμή LDL χοληστερόλης < 130 mg/dL, καθώς η αρχική τιμή τριγλυκεριδίων όλων των ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν > 200 mg/dl.

Κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση της μείωσης των τριγλυκεριδίων ως ανταπόκρισης σε θεραπείες με εικονικό φάρμακο και σιμβαστατίνη σε δόσεις των 20, 40 και 80 mg μετά από περίοδο θεραπείας 6 εβδομάδων σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία.

Δευτερεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση των ακόλουθων σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία 6 εβδομάδων με σιμβαστατίνη: (1) της αποτελεσματικότητας των δόσεων 20, 40 ή 80mg/ημερησίως στη μείωση των τριγλυκεριδίων, (2) της επίδρασης των αρχικών επιπέδων τριγλυκεριδίων στην αποτελεσματικότητα της μείωσης των τριγλυκεριδίων, (3) των επιδράσεων της σιμβαστατίνης σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg/ημερησίως στην LDL χοληστερόλη, στην VLDL χοληστερόλη, στη μη-HDL-χοληστερόλη, στην HDL χοληστερόλη, στις απολιποπρωτεΐνες (apos) B, A-I, E, C-III, και το ινωδογόνο, (4) των επιδράσεων της σιμβαστατίνης σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg/ημερησίως στο μεταβολισμό κατάλοιπων λιποπρωτεϊνών και (5) της ανοχής της σιμβαστατίνης σε δόσεις των 20, 40 ή 80 mg/ημερησίως.

Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα: Για το κύριο τελικό σημείο, τα τριγλυκερίδια, τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, την LDL χοληστερόλη, την apo B, την HDL χοληστερόλη, τη μη-HDL χοληστερόλη και την VLDL χοληστερόλη, οι εξετάσεις σύγκρισης τάσεων παρουσίασαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο, τη σιμβαστατίνη 20, τη σιμβαστατίνη 40 και τη σιμβαστατίνη 80 mg.

Στην υποομάδα των ασθενών με μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία, παρατηρήθηκαν διάμεσες τιμές ποσοστιαίων μεταβολών των τριγλυκεριδίων -13,3, -20,7, -20,6, και -33,0% για τις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο, σιμβαστατίνη 20, 40, και 80 mg αντιστοίχως (βλέπε Πίνακα 3). Η εξέταση σύγκρισης τάσεων παρουσίασε σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την ανταπόκριση των τριγλυκεριδίων σε όλες τις δόσεις από το εικονικό φάρμακο έως τη σιμβαστατίνη των 80 mg ($p=0,001$). Η επίδραση της θεραπείας σε ό,τι αφορά την ανταπόκριση μείωσης των τριγλυκεριδίων ήταν σημαντική στις δόσεις εικονικού φαρμάκου έως τη δόση σιμβαστατίνης 40 mg ($p=0,041$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της θεραπείας με εικονικό φάρμακο και με σιμβαστατίνη 20-mg ($p>0,100$). Η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη και η απολιποπρωτεΐνη B μειώθηκαν σημαντικά.

Πίνακας 2. Μέση¹/Διάμεση² τιμή ποσοστιαίας μεταβολής από την αρχική τιμή

	TG ²	LDL-c ¹	Apo B ¹	HDL-c ¹	VLDL-c ²
Εικονικό φάρμακο	-13,3(35,3)	3,4(16,1)	-1,6(8,7)	2,7(9,9)	-10,3(39,0)
S 20 mg	-20,7(38,6)	-22,6(15,5)	-22,2(15,8)	9,0(16,8)	-33,4(27,6)
S 40 mg	-20,6(26,1)	-25,2(18,2)	-23,5(10,1)	9,1(11,3)	-34,9(29,5)
S 80 mg	-33,0(19,6)	-34,5(14,5)	-31,2(11,7)	10,8(9,5)	-43,8(22,1)

Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >3 X ULN (ανώτατη φυσιολογική τιμή). Ένας ασθενής της ομάδας στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg σιμβαστατίνης παρουσίασε αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK) >5 X ULN κατά τη διάρκεια της μελέτης, αλλά το στοιχείο αυτό θεωρήθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) από τον ερευνητή. Δεν υπήρχαν ενδείξεις για αυξητική τάση σε ό,τι αφορά την εμφάνιση CK >5 X ULN με τις αυξανόμενες δόσεις από το εικονικό φάρμακο μέχρι τη δόση των 80 mg σιμβαστατίνης. Δεν παρατηρήθηκε μυοπάθεια ή αύξηση της CK >10 X ULN κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σύμφωνα με το Εθνικό Συμβούλιο Ειδικών του Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP Expert Panel III) όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης δεν είναι σημαντικά αυξημένα, μπορεί, συνήθως, να επιτευχθεί μη-HDL χοληστερόλη με τη χορήγηση φαρμάκων μείωσης των τριγλυκεριδίων. Μεταξύ αυτών, το νικοτινικό οξύ είναι συνήθως το πιο αποτελεσματικό, καθώς μειώνει τα τριγλυκερίδια κατά 30-50 τοις εκατό χωρίς να προκαλείται, συνήθως, αμοιβαία αύξηση της LDL χοληστερόλης και αυξάνει ταυτόχρονα τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης κατά 20-30 τοις εκατό. Σε άτομα με αντενδείξεις στο νικοτινικό οξύ ή σε άτομα με μειωμένη ανοχή σε αυτό, τα παράγωγα του ινικού οξέος μειώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 40-60% και προκαλούν 15-25 τοις εκατό αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης. Ωστόσο, οι φιβράτες συχνά αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 5-30 τοις εκατό. Αυτή η αμοιβαία αύξηση της LDL χοληστερόλης συνήθως σημαίνει ότι με τη χορήγηση φιβρατών μόνο δεν επιτυγχάνεται η μείωση των επιπέδων της μη-HDL χοληστερόλης.

Η μελέτη 145 δείχνει ότι η σιμβαστατίνη επιτυγχάνει μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, τα οποία, όμως, είναι χαμηλότερα (-20,6 και -33 για σιμβαστατίνη 40 mg και 80mg αντιστοίχως) από εκείνα που παρατηρούνται στην περίπτωση του νικοτινικού οξέος ή των παραγώγων του ινικού οξέος. Καθώς η σιμβαστατίνη δεν αποτελεί ισχυρό φάρμακο για τη μείωση των τριγλυκεριδίων, μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία δεύτερης γραμμής. Επίσης, η μελέτη 145 παρουσιάζει ορισμένες μεθοδολογικές ατέλειες, π.χ. έλλειψη μιας ομάδας ελέγχου που συμμετέχει σε θεραπεία με νικοτινικό οξύ και μικρός αριθμός ασθενών με μεμονωμένη υπερχοληστερολαιμία που συμμετέχουν στη μελέτη.

- **ομόζυγος μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας**

Η ένδειξη για Zocord στην ομόζυγο μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (FH) εγκρίθηκε από 11 κράτη μέλη (Αυστρία, Βέλγιο, Λουξεμβούργο, Γαλλία, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία και Ισλανδία.). Η ένδειξη αυτή βασίζεται στη Μελέτη 114, μία μονοκεντρική, διπλή τυφλή, παράλληλη μελέτη, δύο περιόδων και με κλιμάκωση των δόσεων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας υψηλής δόσης σιμβαστατίνης (80 και 160 mg) σε ασθενείς με Ομόζυγο μορφή Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας.

Στη μελέτη αυτή 12 ασθενείς με ομόζυγο μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 40 mg σιμβαστατίνης, η οποία χορηγήθηκε σε μία μόνο δόση ή 80 mg/ημερησίως (σε 3 δόσεις) μετά από περίοδο τεσσάρων εβδομάδων διαιτητικής αγωγής/χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Οκτώ ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιμβαστατίνη 80 mg/ημερησίως και 4 ασθενείς 40 mg/ημερησίως. Μετά από θεραπεία 9 εβδομάδων, η δόση των ασθενών που αρχικά λάμβαναν 80

mg ημερησίως σιμβαστατίνης αυξήθηκε σε 160 mg ημερησίως (σε 3 μεμονωμένες δόσεις) για εννέα επιπλέον εβδομάδες, ενώ στους ασθενείς που λάμβαναν 40 mg σιμβαστατίνης το βράδυ χορηγήθηκαν 40 mg σε 3 μεμονωμένες δόσεις.

Κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, χορηγούμενη σε δόσεις των 80 και 160 mg ημερησίως σε ασθενείς με ομόζυγο μορφή οικογενούς υπερχοληστεριναιμίας. Δευτερεύων στόχος ήταν ο καθορισμός του βραχυχρόνιου προφίλ ασφάλειας της σιμβαστατίνης σε δόσεις των 80 και 160/mg ημερησίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η ομόζυγος μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι η πάθηση κατά την οποία τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι ≥ 500 mg/dl και εμφανίζονται τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα: ξάνθωμα των τενόντων, διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και στους δύο γονείς ή γονότυπος LDL υποδοχέα που υποδεικνύει την παρουσία μίας μετάλλαξης στα γονίδια και των δύο LDL υποδοχέων. Στρατολογήθηκαν 12 ασθενείς ηλικίας 13 έως 40 ετών.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, αξιολογήθηκε η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η λιποπρωτεΐνη Lp(a) και οι απολιποπρωτεΐνες B και E. Έγινε αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών ανεπιθύμητων ενεργειών, των ζωτικών σημείων και των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων ασφάλειας. Προκαθορισμένα όρια των αναλύσεων μεταβολής εφαρμόστηκαν για τις ακόλουθες εργαστηριακές εξετάσεις: αλκαλική φωσφατάση, ολική χοληρυθρίνη, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, ουδετερόφιλα, μέτρηση αιμοπεταλίων, κρεατινίνη ορού, γλυκόζη ορού, ουρικό οξύ ορού και μέτρηση WBC.

Διαπιστώθηκε μέση μεταβολή από την αρχική τιμή $-24,6$ και $-30,6\%$ στις δόσεις των 80 mg και 160 mg για την LDL χοληστερόλη αντιστοίχως, μέση μεταβολή $-23,0\%$ και $-28,8\%$ στην ολική χοληστερόλη και μέση μεταβολή $+7,4\%$ και $+4,7\%$ στη HDL χοληστερόλη στις δόσεις των 80 mg και 160 mg, αντιστοίχως (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Μέση μεταβολή (%) από την αρχική τιμή (SD)

	LDL-c (mg/dl)	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	HDL- c(mg/dl)	TG (mg/dl)
40 mg ημερησίως (1 δόση)	-13,7 (7,5)	-12,3 (6,6)	9,3 (11,1)	-3,5 (28,7)
40 mg ημερησίως (3 δόσεις)	-13,2 (10,3)	-11,4 (9,4)	20,5 (15,6)	-6,5 (19,7)
80 mg ημερησίως (3 δόσεις)	-24,6 (18,9)	-23,0 (16,7)	7,4 (18,2)	- 18,5 (22,5)
160 mg ημερησίως (3 δόσεις)	30,6 (20,0)	-28,8 (17,7)	4,7 (16,3)	-24,5 (13,9)

Δεν παρατηρήθηκε περίπτωση μυοπάθειας, ούτε σταθερή επίδραση στα μέσα επίπεδα CK στην κοόρτη της μελέτης. Όσον αφορά το ήπαρ, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αύξηση της ALT ή AST 3 φορές μεγαλύτερη από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN).

Παρά το μικρό αριθμό ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, ο Εισηγητής θεωρεί ότι η συγκεκριμένη ένδειξη θα μπορούσε να γίνει αποδεκτή, καθώς η ομόζυγος μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι μία πολύ σπάνια ασθένεια και παρουσιάζει δυσκολία στη θεραπεία λόγω του ότι οι ασθενείς εμφανίζουν μικρή ή καμία ενεργότητα του LDL υποδοχέα και, συνεπώς, είναι CPMP/459/04 24/43 ©EMA 2004

ανθεκτικοί στις επιδράσεις της θεραπευτικής διαιτητικής αγωγής και στην πλειοψηφία των φαρμακευτικών αγωγών για τη μείωση της χοληστερόλης. Η τρέχουσα αποδεκτή θεραπεία περιλαμβάνει τροποποιημένες μορφές πλασμαφαίρεσης που απομακρύνουν επιλεκτικά τις VLDL και LDL από το πλάσμα.

• Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων

Η ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης βασίστηκε αρχικά στη μελέτη 4S, η οποία σχεδιάστηκε με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της μείωσης της χοληστερόλης με χορήγηση σιμβαστατίνης στη θνησιμότητα και νοσηρότητα ασθενών με στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Τυχαιοποιήθηκαν 4.444 ασθενείς με στηθάγχη ή προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και υπερχοληστερολεμία που ακολουθούσαν υπολιπιδαιμική διαιτητική αγωγή, σε διπλή τυφλή θεραπεία με σιμβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για 5,4 έτη κατά μέσο όρο. Η μελέτη διερεύνησε α) την επίδραση της σιμβαστατίνης στη θνησιμότητα, β) την επίδραση της σιμβαστατίνης σε σοβαρά στεφανιαία επεισόδια και γ) την επίδραση της σιμβαστατίνης σε οποιοδήποτε στεφανιαίο επεισόδιο.

Πρόκειται για μία μεγάλη μελέτη, η οποία διεξήχθη ομαλά για πολλά έτη και παρέχει επαρκή δεδομένα για την ενίσχυση του οφέλους της σιμβαστατίνης στη μείωση των κλινικών επεισοδίων κατά τη δευτερογενή πρόληψη σε υπερχοληστερολαιμικό πληθυσμό.

Μία άλλη πιο πρόσφατη δοκιμή, η μελέτη Heart Protection Study (HPS) υποστηρίζει την ένδειξη για πρωτογενή πρόληψη. Στόχος αυτής της κλινικής δοκιμής, στην οποία συμμετείχαν περισσότερα από 20.000 άτομα ηλικίας 40–80 ετών, ήταν να αποδειχτεί το όφελος της θεραπείας με στατίνες σε άτομα που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων με μέσα έως χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς με προηγούμενη στεφανιαία νόσο, διαβήτη, εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αγγειακή νόσο) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιμβαστατίνη (40 mg ημερησίως), αντιοξειδωτικές βιταμίνες (20 mg β-καροτίνης, 250 mg βιταμίνης C και 600 mg βιταμίνης E ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο σε 2 x 2 παραγοντικά πειράματα.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν θάνατοι από οποιοδήποτε αίτιο, θάνατοι από στεφανιαία νόσο και θάνατος από άλλα αίτια. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν την επίδραση σε συγκεκριμένα αίτια μη στεφανιαίων επεισοδίων που αφορούν στα θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια και στα σοβαρά αγγειακά επεισόδια καθώς και στα θανατηφόρα ή μη εγκεφαλικά επεισόδια. Άλλες δευτερεύουσες αναλύσεις περιελάμβαναν τις επιδράσεις σχετικά με σοβαρά στεφανιαία επεισόδια (MCE) και σοβαρά αγγειακά επεισόδια (MVE) σε διαφορετικές υποκατηγορίες προηγούμενων ασθενειών και άλλων σημαντικών υποκατηγοριών που καθορίστηκαν κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στην παρούσα μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 20.536 ασθενείς. Δύο τρίτα περίπου του πληθυσμού των ασθενών είχαν παρουσιάσει στεφανιαία καρδιοπάθεια με ή χωρίς μη στεφανιαία αποφρακτική αγγειακή νόσο, διαβήτη ή υπέρταση. Σχεδόν 4.000 ασθενείς είχαν διαβήτη χωρίς στεφανιαία καρδιοπάθεια. Ένα τέταρτο των ασθενών ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης αρχικά ήταν 64, ενώ 5.806 ασθενείς ήταν 70 ετών ή μεγαλύτεροι.

Οι βιταμίνες δεν είχαν καμία ανιχνεύσιμη επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα, ούτε επηρέασαν τη μείωση του κινδύνου, ο οποίος παρέμεινε στα ίδια επίπεδα κατά την παρουσία και απουσία βιταμινών. Συνεπώς, οι αναλύσεις εκτελέστηκαν σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

Κύριο τελικό σημείο: Σε περίοδο παρακολούθησης πέντε ετών, απεβίωσε ποσοστό 12,9% των ασθενών που είχαν λάβει σιμβαστατίνη καθώς και 14,7% των ασθενών που είχαν λάβει εικονικό φάρμακο ($p=0,0003$). Αυτό ισοδυναμεί με απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 1,8%. Η ελάττωση αυτή μπορεί να αποδοθεί κυρίως στη μείωση του ποσοστού των θανάτων από στεφανιαίες καρδιοπάθειες (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου 1,2%) και των θανάτων από άλλα αγγειακά αίτια (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου 0,3%).

Δευτερεύοντα τελικά σημεία: Η ανάλυση των δευτερευόντων τελικών σημείων υποδεικνύει ότι η συμβαστατίνη σχετίζεται με μείωση της εμφάνισης μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 2,1%), εγκεφαλικών επεισοδίων (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 1,4%) και επαναγγείωσης (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 2,56%).

Η ελάττωση του κινδύνου που παρατηρήθηκε με τη συμβαστατίνη ήταν σημαντική για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία σύγκρισης, MVE και MCE, σε όλες τις σημαντικές προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών με διαβήτη, νόσο των περιφερικών αγγείων ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Και για τις τρεις προηγούμενες υποομάδες ασθενών, η επίδραση της συμβαστατίνης στα MVE και MCE ήταν σημαντική με ή χωρίς τη συμμετοχή ασθενών με γνωστή στεφανιαία καρδιοπάθεια.

Στη μελέτη HPS, το προφίλ ασφάλειας της συμβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου ήταν παρόμοια. Υπήρχε χαμηλό ποσοστό εμφάνισης μυοπάθειας (όταν τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης του ορού υπερβαίνουν κατά 10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο), η οποία παρατηρήθηκε μόνο σε έντεκα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συμβαστατίνη και σε έξι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν εμφανείς ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια ασθενών με αρχικά χαμηλά επίπεδα της LDL χοληστερόλης ($< 3 \text{ mmol/l}$), στους οποίους τα μέσα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά τη διάρκεια της δοκιμής ήταν $1,8 \text{ mmol/l}$ στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με συμβαστατίνη και $2,7 \text{ mmol/l}$ στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Ο συσχετισμός μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της αυξημένης εγκεφαλικής αιμορραγίας που διαπιστώθηκε σε μία μελέτη (Iso et al. 1989) δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη HPS.

Όλες οι ενδείξεις που αναλύθηκαν παραπάνω καλύπτονται από τη νέα εναρμονισμένη ένδειξη που ενέκρινε η CPMP.

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zocord, κρίθηκε ότι το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.1 Ενδείξεις είναι το εξής:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Θεραπεία πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας ή μικτής δυσλιπιδαιμίας ως συμπλήρωμα διαιτητικών θεραπειών, όταν η ανταπόκριση στη διαιτητική θεραπεία και άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) είναι ανεπαρκής.

Θεραπεία ομόζυγου μορφής οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ως συμπλήρωμα σε διαιτητικές και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή σε περίπτωση που οι εν λόγω θεραπείες δεν είναι κατάλληλες.

Πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων

Μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με έκδηλη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή πάθηση ή σακχαρώδη διαβήτη, με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ως συμπλήρωμα για τη διόρθωση άλλων παραγόντων κινδύνου και θεραπειών που παρέχουν καρδιοπροστασία (βλέπε τμήμα 5.1).

Τμήμα 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα κράτη μέλη έχουν εγκρίνει διαφορετική αρχική και ημερήσια δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν καθορίστηκε σε ορισμένες εγκεκριμένες ΠΧΠ.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει επιστημονικά την απόκλιση των πληροφοριών στα διάφορα κράτη μέλη και να αιτιολογήσει μια προτεινόμενη κοινή διατύπωση, ιδιαίτερα όσον αφορά το εύρος της ημερήσιας θεραπευτικής δόσης.

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zocord, κρίθηκε ότι το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.2 Δοσολογία είναι το εξής:

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εύρος της δοσολογίας είναι 5-80 mg ημερησίως, η οποία πρέπει να χορηγείται από το στόμα, άπαξ το βράδυ. Η προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων τουλάχιστον, έως μέγιστη δόση 80 mg/ημερησίως, η οποία πρέπει να χορηγείται άπαξ το βράδυ. Η δόση των 80 mg συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Υπερχοληστερολαιμία

Ο ασθενής πρέπει να ακολουθήσει μια τυπική διαιτητική αγωγή για μείωση της χοληστερόλης και να τη συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με < Zocord >. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10-20 mg/ημερησίως, χορηγούμενη άπαξ το βράδυ. Η αρχική δόση των ασθενών για τους οποίους απαιτείται σημαντική μείωση της LDL-C (άνω του 45 %) μπορεί να καθοριστεί αρχικά στα 20-40 mg/ημερησίως χορηγούμενη άπαξ το βράδυ. Η προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να γίνεται όπως καθορίζεται παραπάνω.

Ομόζυγος μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Βάσει των αποτελεσμάτων ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η συνιστώμενη δοσολογία για το < Zocord > είναι 40 mg/ημερησίως το βράδυ ή 80 mg/ημερησίως σε 3 μεμονωμένες δόσεις των 20 mg, 20 mg, και μία δόση των 40 mg το βράδυ. Το < Zocord > πρέπει να χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) στους συγκεκριμένους ασθενείς ή αν οι εν λόγω θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων

Η συνήθης δόση του < Zocord > είναι 20 έως 40 mg/ημερησίως άπαξ το βράδυ σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (με ή χωρίς υπερλιπιδαιμία). Η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με τη διαιτητική αγωγή και την άσκηση. Η προσαρμογή της δοσολογίας, αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να γίνεται όπως καθορίζεται παραπάνω.

Συνοδευτική θεραπεία

Το < Zocord > έχει αποτελεσματική δράση, όταν χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με συμπλοκοποιητές χολικών οξέων. Η δόση πρέπει να λαμβάνεται είτε > 2 ώρες πριν ή > 4 μετά τη χορήγηση ενός συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, γεμφιβριζόλη, άλλες φιβράτες (εκτός από φενοφιμπράτη) ή υπολιπιδαιμικές δόσεις (≥ 1 g/ημερησίως) νιασίνης σε συνδυασμό με < Zocord >, η δόση του < Zocord > δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιδοαρόνη ή βεραπαμίλη σε συνδυασμό με < Zocord >, η δόση του < Zocord > δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημερησίως. (Βλέπε τμήματα 4.4 και 4.5.)

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται καμία τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/λεπτό), πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης δόσεων άνω των 10 mg/ημερησίως και, αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης σε παιδιά. Συνεπώς, το < Zocord > δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση.

- Θέματα ασφάλειας

Τμήμα 4.3 Αντενδείξεις

Ο ΚΑΚ κλήθηκε να προτείνει και να αιτιολογήσει επιστημονικώς μία κοινή προσέγγιση σε ολόκληρη την ΕΕ καθώς το κείμενο των αντενδείξεων θεωρήθηκε ότι διέφερε σε μεγάλο βαθμό στα διάφορα κράτη μέλη κυρίως όσον αφορά τη χρήση σε ασθενείς με:

- πορφυρία,
- μυοπάθεια,
- ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αλληλεπιδρούν με τη σιμβαστατίνη,
- χολική κίρρωση,
- δευτεροπαθή υπερχοληστερολαιμία (υποθυρεοειδισμό, νεφρωσικό σύνδρομο).

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zocord, το παρακάτω κείμενο θεωρήθηκε το πλέον κατάλληλο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.3, Αντενδείξεις. Το κείμενο της εναρμονισμένης ΠΧΠ δεν διαφέρει ιδιαίτερα από τις ισχύουσες ΠΧΠ ώστε να επέλθουν σημαντικές αλλαγές στην κλινική πρακτική.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη σιμβαστατίνη ή σε κάποιο άλλο έκδοχο
- Ενεργή ηπατική νόσος ή ανεξήγητη επίμονη αύξηση των τρανσαμινασών του ορού
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε τμήμα 4.6)
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλέπε τμήμα 4.5).

Τμήμα 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zocord, εγκρίθηκε το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο Τμήμα 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση (Βλέπε παράρτημα ΙΙΙ). Το κείμενο της εναρμονισμένης ΠΧΠ δεν διαφέρει ιδιαίτερα από τις ισχύουσες ΠΧΠ ώστε να επέλθουν σημαντικές αλλαγές στην κλινική πρακτική

Όλα τα υπόλοιπα τμήματα της ΠΧΠ εναρμονίστηκαν έπειτα από την παραπεμπτική διαδικασία (εκτός από τα διοικητικά θέματα, βλέπε παρακάτω).

Τέλος, η CPMP έκρινε ότι όλα τα θέματα που παρουσιάστηκαν ενδεχομένως να αποδειχτούν χρήσιμα για τη θεραπεία ασθενών στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ (-ΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- σκοπός του παραπεμπτικού ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, αξιολογήθηκε βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπεβλήθησαν και της επιστημονικής συζήτησης που διεξήχθη στους κόλπους της επιτροπής,

η CPMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα III της γνώμης για το Zocord και συναφείς ονομασίες (βλέπε παράρτημα I). Οι αποκλίσεις που είχαν διαπιστωθεί κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής έχουν διευθετηθεί.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOCORD 5 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
ZOCORD 10 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
ZOCORD 20 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
ZOCORD 40 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
ZOCORD 80 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg, σιμβαστατίνη.
Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg, σιμβαστατίνη
Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg, σιμβαστατίνη
Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg, σιμβαστατίνη
Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg, σιμβαστατίνη

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

“ <Χρώμα >-κεχρωσμένο, <σχήμα >-σχηματισμένο δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο
σημασμένο <περιγραφή του σχήματος του δισκίου στις δύο πλευρές >-το οποίο περιέχει
<περιεκτικότητα > mg σιμβαστατίνης.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

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 αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, είτε με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό στην κάλυψη άλλων παραγόντων κινδύνου και άλλης καρδιοπροστατευτικής θεραπείας (βλέπε λήμμα 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εύρος δοσολογικού σχήματος είναι 5-80 mg/ημερησίως χορηγούμενο από το στόμα ως εφάπαξ δόση το βράδυ. Η αναπροσαρμογή δοσολογίας, εάν απαιτηθεί, 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 <Zocord>. 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 ZOCOR 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 <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> κυκλοσπορίνη, γεμφιβροζίλη, ή άλλες φιβράτες (εκτός της φαινοφιβράτης) ή δόσεις νιασίνης, που ελαττώνουν τα λιπίδια (≥ 1 g/ ημερησίως), η δοσολογία του <Zocord> δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 10 mg/ ημερησίως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη ταυτόχρονα με <Zocord> η δοσολογία του <Zocord> δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 20 mg/ ημερησίως (βλέπε λήμματα 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το <Zocord> 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 έφηβους

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυοπάθεια / 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 κρεατινίνης (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 ενέργειας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα.

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

Έλεγχος της κινάσης της κρεατινίνης

Οι έλεγχοι της κινάσης της κρεατινίνης (CK) δεν 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. 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 > 70 ετών)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ανεξέλεγκτος υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης
- Κατάχρηση αλκοόλ.

Σ' αυτές τις καταστάσεις ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν κάποιος ασθενής είχε παρουσιάσει προηγουμένως κάποια μυϊκή διαταραχή σε μία φιβράτη ή σε μία στατίνη, η θεραπεία με ένα διαφορετικό φάρμακο της κατηγορίας, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη ($> 5 \times \text{ULN}$) 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), 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 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 4.5).

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

Ο κίνδυνος για μυοπάθεια και ραβδομυόλυση αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φιβρατών, δόσεων νιασίνης που μειώνουν τα λιπίδια ($\geq 1 \text{ g/ημερησίως}$) 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, τελθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλέπε λήμματα 4.3 και 4.5). Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη 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 γκρέιπ 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, 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 ή κυκλοσπορίνη θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου από αυτούς τους συνδυασμούς (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.5).

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

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

Ηπατικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, επιμένουσα αύξηση ($> 3 \times \text{ULN}$) των τρανσαμινασών του ορού παρουσιάστηκε σε μερικούς ενήλικες ασθενείς που 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 $3 \times \text{ULN}$ και η αύξηση αυτή επιμένει, η σιμβαστατίνη θα πρέπει να διακοπεί.

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

Όπως και με άλλους παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια, έχει αναφερθεί ήπια ($< 3 \times \text{ULN}$) 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.

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 φαρμακοεπαγρύπνησης και φαρμακοκινητικής για άλλες φιβράτες.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιμβαστατίνη

Αλληλεπιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν το σύστημα CYP3A4

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4. Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο της μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της αναγωγάσης HMG-CoA στο πλάσμα κατά την διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη. Σ' αυτούς τους αναστολείς συμπεριλαμβάνονται η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, 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, κετοκοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών HIV, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, και νεφαζοδόνη ανενδείκνυται. Εάν η θεραπεία με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, 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/ραβδομυόλυσης αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης ιδιαίτερα με μεγάλες δόσεις σιμβαστατίνης (βλέπε λήμματα 4.2 και 4.4). Γι' αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, η κυκλοσπορίνη αυξάνει την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4.

Γεμφιβροζίλη

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

Αμιοδαρόνη και βεραπαμίλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης 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 μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η ταυτόχρονη χορήγηση με βεραπαμίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,3 – φορές στην έκθεση στο οξύ της σιμβαστατίνης, προφανώς εν μέρει λόγω της αναστολής του CYP3A4. Γι αυτό, η δόση της σιμβαστατίνης δεν 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 ραβδομυόλυση.

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 ραβδομυόλυση.

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.

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα

Σε δύο κλινικές μελέτες, η μία σε υγιείς εθελοντές και η άλλη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, η σιμβαστατίνη σε δόσεις 20-40 mg/ημέρα ενίσχυσε μετρίως την επίδραση των κουμαρινικών αντιπηκτικών: ο χρόνος προθρομβίνης, που χαρακτηρίζεται ως International Normalized Ratio (INR), αυξήθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές από 1,7 σε 1,8 και από 2,6 σε 3,4 στους υγιείς εθελοντές και στους ασθενείς της μελέτης αντιστοίχως. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις αυξημένου INR. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος προθρομβίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με σιμβαστατίνη και αρκετά συχνά κατά την διάρκεια του πρώτου καιρού της θεραπείας, ώστε να 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.

Επιδράσεις 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.

4.6 Κόηση και γαλουχία

Κόηση

Το <Zocord> αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε λήμμα 4.3).

Η ασφάλεια στις εγκυμονούσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με σιμβαστατίνη σε εγκυμονούσες γυναίκες. Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Ωστόσο, σε μία ανάλυση περίπου 200 πιθανολογούμενων εγκυμοσυνών που, εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στο <Zocord> ή σε άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρουσιάστηκε στον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο αριθμός των εγκυμοσυνών ήταν στατιστικά επαρκής ώστε να 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 <Zocord> ή άλλο δομικά συγγενή αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης διαφέρει από αυτή που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η θεραπεία της μητέρας με <Zocord> 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 <Zocord> δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που εγκυμονούν, που προσπαθούν να συλλάβουν ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με <Zocord> 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 <Zocord> δεν πρέπει να θηλάζουν τα παιδιά τους (βλέπε λήμμα 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το <Zocord> δεν έχει καμμία 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 <Zocord> (n = 10,269) ή placebo (n = 10,267), τα προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν <Zocord> 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 <Zocord> 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 επαναλαμβανόμενο έλεγχο), εμφανίστηκαν στο 0,21 % (n = 21) των ασθενών που έλαβαν <Zocord> 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) 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, ραβδομυόλυση (βλέπε λήμμα 4.4), μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σπάνιες: ασθένεια

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

Παρακλινικές εξετάσεις:

Σπάνιες: αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση) (βλέπε λήμμα 4.4 *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 <Zocord> 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 <Zocord>, 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 αποπολιπρωτεΐνη Β επίσης μειώνεται ουσιαστικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <Zocord>. Επιπρόσθετα, το <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> 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 <Zocord> μείωσε την ανάγκη για τη διεξαγωγή επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένης της παράκαμψης με μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαλυτικής διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής) και περιφερειακών και άλλων διαδικασιών μη στεφανιαίας επαναγγείωσης κατά 30 % ($p < 0,0001$) και 16 % ($p = 0,006$), αντιστοίχως. Το <Zocord> 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 προπάντων αυτών με LDL χοληστερόλη 3,0 mmol/l κατά την εισαγωγή.

Στη Σκανδιναβική Μελέτη Επιβίωσης 4S αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της θεραπείας με <Zocord> στην ολική θνησιμότητα αξιολογήθηκε σε 4,444 ασθενείς με ΣΚΝ και αρχική ολική χοληστερόλη 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). Σ' αυτή τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, ασθενείς με στηθάγχη ή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου(ΕΜ) έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με δίαιτα, μόνιμη παρακολούθηση, και είτε <Zocord> 20-40 mg/ημερησίως($n = 2,221$) ή placebo ($n = 2,223$) για μία διάρκεια κατά μέσο όρο 5,4 έτη. Το <Zocord> 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 <Zocord> μείωσε επίσης τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων μείζονος σημασίας (θανάτων από ΣΚΝ καθώς και έμφραγμα που διαπιστώθηκε στο νοσοκομείο και σιωπηλό μη θανατηφόρο ΕΜ) κατά 34 %. Επιπλέον, το <Zocord> μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων(εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) κατά 28 %. Δεν υπήρξε καμμία 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 διόδου στο ήπαρ. Η απέκκριση στο ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή του αίματος. Το ήπαρ είναι ο πρωταρχικός χώρος δράσης της ενεργού μορφής. Η διαθεσιμότητα του β-υδρόξυ οξέος 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 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 εναλλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα και καρκινογένεση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή από ότι αναμένεται βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού. Με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις τόσο στους αρουραίους όσο και στα κουνέλια, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε καμμία εμβρυϊκή δυσπλασία και δεν είχε καμμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή την ανάπτυξη του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

[]

[Εφαρμόζεται εθνικά]

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

☐

[Εφαρμόζεται εθνικά]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

☐

[Εφαρμόζεται εθνικά]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

☐

[Εφαρμόζεται εθνικά]

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση

7. Υπεύθυνος της άδειας κυκλοφορίας

☐

[Εφαρμόζεται εθνικά]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

☐

[Εφαρμόζεται εθνικά]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ