

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simvastatin Terapia 10 mg comprimate filmate
Simvastatin Terapia 20 mg comprimate filmate
Simvastatin Terapia 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

10 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 70,46 mg.

20 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 140,92 mg.

40 mg: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 281,84 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Simvastatin Terapia 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoarea piersicii, de formă ovală, cu lungimea de 8,0 mm \pm 0,3 mm și lățimea de 6,0 mm \pm 0,3 mm, imprimate cu „SST” pe o față și „10” pe cealaltă față, cu film intact.

Simvastatin Terapia 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare cafeniu, de formă ovală, cu lungimea de 10,0 mm \pm 0,3 mm și lățimea de 7,5 mm \pm 0,3 mm, imprimate cu „SST” pe o față și „20” pe cealaltă față, cu film intact.

Simvastatin Terapia 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșu cărămiziu, de formă ovală, cu lungimea de 12,0 mm \pm 0,3 mm și lățimea de 9,0 mm \pm 0,3 mm, imprimate cu „SST” pe o față și „40” pe cealaltă față, cu film intact.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau al dislipidemieii mixte, ca adjuvant al regimului alimentar, când răspunsul la regimul alimentar și la alte tratamente non-farmacologice (de exemplu exercițiile fizice, scăderea ponderală) nu este adecvat.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote (HoFH), ca adjuvant al regimului alimentar și al altor tratamente pentru scăderea lipidemiei (de exemplu LDL-afereza) sau dacă aceste tratamente nu sunt adecvate.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice manifeste sau cu diabet zaharat, cu valori normale sau crescute ale colesterolului, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc și al altor terapii cardioprotectoare (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală variază între 5 - 80 mg/zi de simvastatin administrată oral, în priză unică, seara. Dacă este necesară, ajustarea dozei trebuie efectuată la intervale de cel puțin 4 săptămâni, până la maxim 80 mg/zi, administrată în priză unică, seara. Doza de 80 mg este recomandată numai pacienților cu hipercolesterolemie severă și cu risc mare de complicații cardiovasculare, la care nu s-au atins obiectivele terapeutice cu doze mai mici și atunci când este de așteptat ca beneficiile să depășească riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Hipercolesterolemie

Pacientul trebuie să înceapă un regim alimentar standard pentru scăderea colesterolemiei și trebuie să continue acest regim pe durata tratamentului cu Simvastatin Terapia. Doza inițială uzuală este de 10-20 mg/zi, administrată în priză unică, seara. Pacienții care necesită o reducere mai mare a LDL-C (mai mare de 45%) pot începe tratamentul cu o doză de 20-40 mg/zi, administrată în priză unică, seara. Dacă este necesar, ajustarea dozelor trebuie efectuată conform recomandărilor de mai sus.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Pe baza rezultatelor obținute dintr-un studiu clinic controlat, doza recomandată de Simvastatin Terapia este de 40 mg/zi, administrată seara. Simvastatin Terapia trebuie utilizat ca adjuvant al altor tratamente pentru scăderea lipidemiei (de exemplu LDL-afereza) la acești pacienți sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

La pacienții la care se administrează lomitapida concomitent cu Simvastatin Terapia, doza de Simvastatin Terapia nu trebuie să depășească 40 mg/zi (vezi pct 4.3, 4.4 și 4.5).

Prevenție cardiovasculară

La pacienții cu risc mare de boală coronariană cardiacă (BCC, cu sau fără hiperlipidemie), doza uzuală de Simvastatin Terapia este de 20 până la 40 mg/zi, administrată în priză unică seara. Tratamentul medicamentos poate fi inițiat simultan cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Dacă este necesară, ajustarea dozelor trebuie efectuată conform recomandărilor de mai sus.

Tratament concomitent

Simvastatin Terapia este eficace în monoterapie sau în asociere cu chelatori ai acizilor biliari. Doza trebuie administrată cu > 2 ore înainte sau > 4 ore după administrarea unui chelator al acizilor biliari.

La pacienții cărora li se administrează fibrați, alții decât gemfibrozil (vezi pct. 4.3) sau fenofibrat concomitent cu Simvastatin Terapia, doza de Simvastatin Terapia nu trebuie să depășească 10 mg/zi. La pacienții cărora li se administrează amiodaronă, amlodipină, verapamil, diltiazem sau medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir concomitent cu Simvastatin Terapia, doza de Simvastatin Terapia nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), dozele mai mari de 10 mg/zi trebuie administrate cu atenție și, dacă se consideră necesar, se vor introduce în terapie cu precauție.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenți (băieți în stadiul Tanner II și superior și fete la care a trecut cel puțin un an de la menarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza inițială recomandată este de 10 mg, o dată pe zi seara. Înainte de începerea tratamentului cu simvastatină, copiii și adolescenții trebuie să urmeze un regim alimentar standard pentru scăderea colesterolemiei; acest regim trebuie să fie continuat pe durata tratamentului cu simvastatină.

Dozele recomandate sunt cuprinse în intervalul de 10 - 40 mg pe zi; doza maximă recomandată este de 40 mg/zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de obiectivul recomandat al tratamentului, așa cum a fost stabilit de recomandările pentru tratamentul la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ajustarea dozelor se va face la intervale de cel puțin 4 săptămâni.

Experiența utilizării Simvastatinei Terapie la copii aflați în perioada prepubertară este limitată.

Mod de administrare

Simvastatin Terapie este pentru administrare orală. Simvastatin Terapie poate fi administrată ca o doză unică seara.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni hepatice active sau valori serice crescute persistente ale transaminazelor hepatice de etiologie necunoscută.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de 5 ori sau mai mult) (de exemplu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Administrare concomitentă de gemfibrozil, ciclosporină sau danazol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- La pacienții cu HoFH, administrarea concomitentă de lomitapidă cu doze > 40 mg Simvastatin Terapie (vezi pct 4.2, 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/rabdomioliză

Simvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, determină ocazional miopatie care se manifestă prin dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune musculară, cu valori ale concentrațiilor plasmatice ale creatin-kinazei (CK) de zece ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN). Uneori, miopatia se manifestă sub formă de rabdomioliză, cu sau fără insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și, foarte rar, au fost raportate cazuri de deces. Riscul de apariție a miopatiei este crescut de concentrațiile plasmatice mari ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu, concentrații plasmatice crescute de simvastatină și simvastatină acid), care pot fi datorate, în parte, interacțiunilor medicamentoase care interferează cu metabolismul simvastatinei și/sau cu căile transportoare (vezi pct. 4.5).

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei este dependent de doză. Într-o bază de date pentru studiile clinice, în care 41413 pacienți au fost tratați cu simvastatină, dintre care 24747 (aproximativ 60%) au fost înrolați în studii cu o perioadă mediană de urmărire de cel puțin 4 ani, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,03%, 0,08% și 0,61% la pacienții tratați cu doze de 20 mg, 40 mg și, respectiv, de 80 mg/zi. În cadrul acestor studii, pacienții au fost monitorizați cu atenție și anumite medicamente care ar fi putut determina interacțiuni au fost excluse.

În cadrul unui studiu clinic în care pacienți cu antecedente de infarct miocardic au fost tratați cu simvastatină 80 mg/zi (perioada mediană de urmărire 6,7 ani), incidența miopatiei a fost de aproximativ 1,0%, comparativ cu 0,02% la pacienții tratați cu doze de 20 mg/zi. Aproximativ jumătate din aceste cazuri de apariție a miopatiei au avut loc în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei în fiecare dintre anii următori a fost de aproximativ 0,1% (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Riscul de miopatie este mai mare la pacienții tratați cu simvastatină 80 mg, comparativ cu alte tratamente cu statine cu eficacitate similară de scădere a LDL-C. Prin urmare, doza de 80 mg de simvastatină trebuie utilizată numai la pacienții cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare, la care nu s-au atins obiectivele de tratament cu doze mai mici și beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale. La pacienții care au luat simvastatină 80 mg și pentru care este necesar un agent de interacțiune, trebuie utilizată o doză mai mică de simvastatină sau un regim alternativ bazat pe statine cu potențial mai mic de interacțiuni medicamentoase (vezi mai jos *Măsuri de reducere a riscului de miopatie produsă de interacțiuni medicamentoase* și pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

În cadrul unui studiu clinic (perioada mediană de urmărire 3,9 ani) în care pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară au fost tratați cu 40 mg simvastatină pe zi, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,05% în cazul pacienților aparținând altei populații decât populației chineze (n = 7367) comparativ cu 0,24 % în cazul pacienților chinezi (n = 5468). Deși singura populație asiatică evaluată în acest studiu clinic a fost cea chineză, se recomandă măsuri de precauție în cazul prescrierii de simvastatină la pacienții asiatici și administrarea celei mai mici doze eficiente.

Reducerea funcției de transport a proteinelor

Reducerea funcției hepatice OATP de transport a proteinelor poate crește expunerea sistemică la acid simvastatinic și riscul de miopatie și rabdomioliză. Reducerea funcției poate să apară ca rezultat al inhibării prin medicamente care interacționează (de exemplu ciclosporină) sau la pacienții care sunt purtători ai genotipului SLCO1B1 c.521T> C.

Pacienții care poartă alela genei SLCO1B1 (c.521T> C), care codifică pentru o proteină OATP1B1 mai puțin activă, prezintă o expunere sistemică crescută de simvastatină acid și risc crescut de miopatie. Riscul dozelor mari (80 mg) de simvastatină legate de miopatie este de aproximativ 1%, în general, fără teste genetice. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, transportatorii de alele C homozigote (numite, de asemenea CC), tratați cu 80 mg au un risc de 15% de miopatie timp de un an, în timp ce riscul pentru transportatorii de alele C (CT) heterozigote este de 1,5%. Riscul corespunzător este de 0,3% la pacienții care au genotipul (TT) cel mai frecvent (vezi pct. 5.2). Acolo unde sunt disponibile, genotiparea pentru prezența alelei C trebuie considerat ca făcând parte din evaluarea raportului beneficiu-risc înainte de a prescrie 80 mg simvastatină pentru pacienții individuali și trebuie evitate dozele mari la pacienții cu genotipul CC. Cu toate acestea, lipsa acestei gene la genotipare nu exclude faptul că miopatia încă poate apărea.

Măsurarea creatinkinazei

Concentrația plasmatică a creatin-kinazei (CK) nu trebuie măsurată după exerciții fizice intense sau în prezența oricărei alte cauze alternative plauzibile de creștere a valorilor acesteia, deoarece interpretarea rezultatelor devine dificilă. Dacă valorile inițiale ale concentrației plasmatică a CK sunt semnificativ crescute (> 5 x LSVN), se vor efectua noi măsurători după 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele.

Înainte de tratament

Toți pacienții care încep tratamentul cu simvastatină sau cei cărora le sunt crescute dozele de simvastatină trebuie avertizați asupra riscului de apariție a miopatiei și trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.

Trebuie procedat cu precauție în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare inițială de referință, valoarea concentrației plasmatică a CK trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul în următoarele situații:

- vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)
- sex feminin
- insuficiență renală
- hipotiroidie necontrolată terapeutic
- antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea unei statine sau a unui fibrat
- abuz de alcool etilic

În asemenea situații, riscul tratamentului trebuie evaluat comparativ cu beneficiile posibile și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă un pacient a prezentat anterior tulburări musculare la administrarea unui fibrat sau a unei statine, tratamentul cu o altă substanță din aceeași clasă trebuie inițiat cu precauție. Dacă valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK sunt crescute semnificativ la momentul inițial ($> 5 \times \text{LSVN}$), tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Dacă în timpul tratamentului cu o statină, un pacient manifestă dureri, slăbiciune sau crampe musculare, trebuie măsurate valorile concentrației plasmaticice a CK. Dacă, în absența unor exerciții fizice intense, se observă că aceste valori sunt crescute semnificativ ($> 5 \times \text{LSVN}$), tratamentul trebuie oprit. Dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt $< 5 \times \text{LSVN}$, poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă, indiferent de motiv, se suspectează apariția miopatiei, tratamentul trebuie oprit.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine (vezi pct.4.8).

Dacă simptomele dispar și valorile concentrației plasmaticice a CK revin la normal, poate fi luată în considerare reintroducerea statinei sau introducerea altei statine, la cele mai mici doze și sub monitorizare strictă.

O incidență mai mare a cazurilor de miopatie a fost observată la pacienții la care doza se stabilește prin titrare până la 80 mg (vezi pct. 5.1). Sunt recomandate măsurători periodice ale valorilor concentrației plasmaticice a CK, deoarece acestea pot fi utile în a identifica cazurile subclinice de miopatie. Cu toate acestea, nu există nicio garanție că o astfel de monitorizare va preveni miopatia.

Tratamentul cu simvastatină trebuie oprit temporar cu câteva zile înainte de intervenții chirurgicale electivă majore și în toate cazurile în care intervin afecțiuni majore de natură medicală sau chirurgicală.

Măsuri de reducere a riscului de apariție a miopatiei cauzată de interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Riscul de apariție a miopatiei sau rhabdomiolizei este amplificat în mod semnificativ de utilizarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodonă, medicamente care conțin cobicistat, precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol. Utilizarea acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

De asemenea, riscul de miopatie și rhabdomioliză este amplificat de utilizarea concomitentă de amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem cu anumite doze de simvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5). Riscul de miopatie, inclusiv rhabdomioliză, poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine (vezi pct. 4.5). Pentru pacienții cu HoFH, acest risc poate fi crescut prin administrarea concomitentă a lomitapidei cu simvastatină.

În consecință, referitor la inhibitorii CYP3A4, este contraindicată administrarea concomitentă de simvastatină cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat (vezi pct. 4.3 și 4.5). Dacă tratamentul cu inhibitorii puternici CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, terapia cu simvastatină trebuie întreruptă (și trebuie luată în considerare utilizarea unei statine alternative) în timpul acestui tratament. În plus, trebuie luate măsuri de precauție atunci când simvastatina este administrată concomitent cu anumiți alți inhibitori ai CYP3A4, mai puțin puternici: fluconazol, verapamil, diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.5). În timpul tratamentului cu simvastatină trebuie evitat consumul concomitent de suc de grepfrut.

Utilizarea de simvastatină cu gemfibrozil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Din cauza riscului crescut de miopatie și rhabdmioliză, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi la pacienții care iau simvastatină cu alți fibrați, cu excepția fenofibratului. (Vezi pct. 4.2 și 4.5). Se impune precauție în cazul asocierii dintre fenofibrat și simvastatină, deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

Simvastatina nu trebuie administrată concomitent cu forme farmaceutice sistemice de acid fusidic sau în timp de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic și statine în această combinație (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat consult medical dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în cazul în care este necesară administrarea prelungită de acid fusidic sistemic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de simvastatină și acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Trebuie evitată asocierea simvastatinei, în doze mai mari de 20 mg zilnic, cu amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem. La pacienții cu HoFH, utilizarea combinată a simvastatinei în doze mai mari decât 40 mg pe zi cu lomitapidă trebuie evitată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Pacienții care iau alte medicamente cu efect inhibitor moderat asupra CYP3A4 concomitent cu simvastatina, în special doze mai mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie. Când se administrează simvastatina concomitent cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 2-5 ori), poate fi necesară o ajustare a dozei de simvastatină. Pentru anumiți inhibitori moderați ai CYP3A4, de exemplu diltiazem, se recomandă o doză maximă de 20 mg simvastatină (vezi pct. 4.2).

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP). Administrarea concomitentă a produselor care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu elbasvir și grazoprevir) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei și la creșterea riscului de miopatie; prin urmare, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de simvastatină în funcție de doza prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu simvastatină nu a fost studiată; totuși, **doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir** (vezi pct. 4.5).

Cazuri rare de miopatie/rhabdmioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor HMG-CoA reductazei și a dozelor hipolipemiante (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic), deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

În cadrul unui studiu clinic (perioada mediană de urmărire 3,9 ani) efectuat pe pacienți care prezintă risc crescut de boală cardiovasculară și valori de LDL-C bine controlate cu simvastatină 40 mg/zi,

asociată sau nu cu ezetimib 10 mg, nu s-a observat o creștere semnificativă a beneficiilor cardiovasculare la asocierea de niacină (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi). Astfel, medicii care iau în considerare utilizarea tratamentului combinat cu simvastatină și doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) sau medicamente care conțin niacină trebuie să evalueze cu atenție beneficiile și riscurile potențiale și să monitorizeze pacienții cu atenție pentru orice semne și simptome de durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza oricăruia dintre medicamente este crescută.

Suplimentar, în acest studiu, incidența miopatiei a fost de aproximativ 0,24 % pentru pacienții chinezi cărora li s-a administrat o doză de 40 mg simvastatină sau ezetimib/simvastatină 10/40 mg comparativ cu 1,24% pentru pacienții chinezi cărora li s-a administrat 40 mg de simvastatină sau ezetimib/simvastatină 10/40 mg concomitent cu acid nicotinic/laropirant 2000 mg/40 mg, cu eliberare modificată. Deși singura populație asiatică evaluată în studiul clinic a fost populația chineză și deoarece incidența miopatiei este mai mare la pacienții chinezi comparativ cu pacienții din altă populație decât cea chineză, administrarea concomitentă de simvastatină și niacină (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g/zi) nu este recomandată la pacienții asiatici.

Acipimox prezintă similaritate structurală cu niacina. Deși acipimox nu a fost studiat, riscul de apariție a efectelor toxice la nivel muscular pot fi similare cu cele ale niacinei.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rhabdomioliză cu inhibitori de HMG-CoA reductază (de exemplu simvastatină) administrate împreună cu daptomicină. Este necesară precauție la prescrierea inhibitorilor de HMG-CoA reductază cu daptomicină, deoarece orice medicament poate provoca miopatie și/sau rhabdomioliză atunci când este administrat în monoterapie. Trebuie avut în vedere întreruperea temporară a Simvastatin Terapiei la pacienții la care se administrează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. Se recomandă consultarea informațiilor de prescriere a daptomicinei pentru a obține informații suplimentare despre această interacțiune potențială cu inhibitori de HMG-CoA reductază (de exemplu simvastatină) și pentru îndrumări suplimentare legate de monitorizare (vezi pct. 4.5).

Efecte hepatice

În studiile clinice, la câțiva pacienți adulți cărora li s-a administrat simvastatină au apărut creșteri persistente (până la $> 3 \times$ LSVN) ale valorilor transaminazelor serice. Când tratamentul cu simvastatină a fost întrerupt temporar sau definitiv la acești pacienți, valorile transaminazelor serice au scăzut de obicei lent, până la valorile măsurate înaintea tratamentului.

Se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și, ulterior, ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic. La pacienții la care doza se stabilește prin creștere treptată până la 80 mg trebuie să se efectueze un test suplimentar, înainte de stabilirea treptată a dozei, la 3 luni după creșterea treptată până la doza de 80 mg și apoi periodic (de exemplu semestrial) în timpul primului an de tratament. Trebuie acordată atenție specială pacienților care prezintă valori crescute ale transaminazelor serice și, în cazul acestor pacienți, măsurătorile trebuie repetate prompt și, ulterior, efectuate mai frecvent. Dacă se observă o creștere progresivă a valorilor serice ale transaminazelor, în special în cazul valorilor de $3 \times$ LSVN și persistente, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt. Rețineți că ALT pot proveni de la mușchi, prin urmare ALT în creștere cu CK poate indica miopatie (vezi mai sus *Miopatie/rhabdomioliză*).

Au existat raportări rare de după punerea pe piață de insuficiență hepatică letală și ne-letală la pacienții tratați cu statine, incluzând simvastatină. Dacă apar leziuni hepatice grave cu simptome clinice și/sau hiperbilirubinemie sau icter în timpul tratamentului cu Simvastatin Terapie, tratamentul trebuie întrerupt prompt. Dacă nu se găsește o etiologie alternativă, nu reîncepeți tratamentul cu Simvastatin Terapie.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic.

Similar altor substanțe hipolipemiante, după tratamentul cu simvastatină s-au raportat creșteri moderate ($< 3 \times$ LSVN) ale valorilor transaminazelor serice. Aceste modificări au apărut la scurt timp după inițierea tratamentului cu simvastatină, foarte des au fost tranzitorii, nu au fost însoțite de niciun fel de simptome și nu a fost necesară întreruperea tratamentului.

Diabet zaharat

Unele date sugerează faptul că statinele au ca efect de clasă creșterea glicemiei, ceea ce la unii pacienți, care prezintă un risc ridicat de a dezvolta diabet zaharat, poate genera un nivel de hiperglicemie la care este adecvată instituirea îngrijirii medicale standard pentru diabet. Pe de altă parte, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului vascular în cazul administrării statinelor, prin urmare acesta nu trebuie să fie un motiv de oprire a tratamentului cu statine. Pacienții în situații de risc (glicemie à jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât din punct de vedere clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială asociată cu administrarea unor statine, în special în cazul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.8).

Simptomele aparente pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale la un pacient, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării simvastatinei la pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, au fost evaluate într-un studiu clinic controlat efectuat la adolescenți băieți aflați în stadiul Tanner II sau superior și fete la care a trecut cel puțin un an de la menarhă. Pacienții tratați cu simvastatină au prezentat un profil al reacțiilor adverse în general similar cu cel al pacienților la care s-a administrat placebo. **Nu au fost studiate doze mai mari de 40 mg la această categorie de pacienți.** În acest studiu controlat limitat, nu a existat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenții băieți sau fete sau orice efect asupra duratei ciclului menstrual la fete (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1.). În timpul tratamentului cu simvastatină, fetele adolescente trebuie să fie consiliate asupra metodelor contraceptive adecvate (vezi pct. 4.3 și 4.6). La pacienții cu vârsta <18 ani, eficacitatea și siguranța nu au fost studiate pentru perioade de tratament >48 săptămâni, iar efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale nu sunt cunoscute. Simvastatina nu a fost studiată la pacienți cu vârsta mai mică de 10 ani, și nici la copii aflați în perioada prepubertară sau la fete aflate în perioada pre-menstruală.

Excipient

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiuni potențiale cu inhibitorii reductazei HMG Co-A. Medicamente sau produse pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu CYP3A4) și/sau căile transportoare (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale simvastatinei și pot duce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Se recomandă consultarea informațiilor de prescriere a tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre interacțiunile lor potențiale cu simvastatină și/sau potențialul de modificări ale enzimei sau ale transportorului și ajustări posibile privind doza și regimul de administrare.

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiuni cu medicamentele hipolipemiente care pot provoca miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, este crescut în timpul administrării concomitente cu fibrați. Suplimentar, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul care determină creșterea concentrațiilor plasmatică ale simvastatinei (vezi Interacțiuni farmacocinetice de mai jos și pct. 4.3 și 4.4). Când simvastatina și fenofibratul sunt administrate concomitent, nu există dovezi că riscul de apariție a miopatiei depășește suma riscurilor individuale ale fiecăreia dintre substanțe. Nu sunt disponibile date farmacocinetice și de farmacovigilență adecvate pentru alți fibrați. Cazuri rare de miopatie/rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a simvastatinei cu doze hipolipemiente (≥ 1 g/zi) de niacină (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Recomandările de prescriere în cazul interacțiunii cu alte substanțe sunt rezumate în tabelul de mai jos (informații suplimentare sunt furnizate în text; vezi și pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

| Interacțiuni medicamentoase asociate cu risc crescut de miopatie/rabdomioliză | |
|---|--|
| Substanțe care interacționează cu simvastatina | Recomandări de prescripție |
| Inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodonă Cobicistat Ciclosporină Danazol Gemfibrozil | Contraindicate în asociere cu simvastatină |
| Alți fibrați (cu excepția fenofibratului) | A nu se depăși doza zilnică de 10 mg simvastatină. |

| | |
|---|---|
| Acid fusidic | Nu este recomandat în timpul tratamentului cu simvastatină. |
| Niacină (acid nicotinic) (≥ 1 g/zi) | Pentru pacienții asiatici, nu se recomandă asocierea cu simvastatină. |
| Amiodaronă Amlodipină Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir | A nu se depăși doza zilnică de 20 mg simvastatină. |
| Lomitapidă | Pentru pacienții cu HoFH, să nu depășească 40 mg simvastatină pe zi. |
| Daptomicină | Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a simvastatinei la pacienții la care se administrează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul (vezi pct. 4.4) |
| Ticagrelor | Doze mai mari de 40 mg simvastatină zilnic nu sunt recomandate. |
| Suc de grapefrut | A se evita sucul de grapefrut în timpul tratamentului cu simvastatină. |

Efecte ale altor medicamente asupra simvastatinei

Interacțiuni care implică inhibitori CYP3A4

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4. În timpul terapiei cu simvastatină, inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4 cresc riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei prin creșterea activității inhibitorii în plasmă a HMG-CoA reductazei. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat. Administrarea concomitentă de itraconazol a avut ca rezultat o creștere de peste 10 ori a expunerii la acidul simvastatinic (metabolitul activ acid beta-hidroxi). Telitromicina a determinat creșterea de 11 ori a expunerii la acidul simvastatinic.

Este contraindicată asocierea cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat la fel ca și asocierea cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu inhibitori puternici CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt (și trebuie luată în considerare utilizarea unei statine alternative) în timpul acestui tratament. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când simvastatina este asociată cu anumiți alți inhibitori CYP3A4, mai puțin puternici: fluconazol, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Fluconazol

Au fost raportate cazuri rare de rabdomioliză asociate cu administrarea concomitentă de simvastatină și fluconazol (vezi pct 4.4).

Ciclosporină

Riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de ciclosporină cu simvastatină. De aceea, utilizarea de simvastatină cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). Cu toate că mecanismul nu este complet înțeles, s-a demonstrat că ciclosporina crește ASC a inhibitorilor de HMG-CoA reductază. Creșterea ASC a simvastatină acid este probabilă ca urmare, în parte, datorită inhibării CYP3A4 și/sau OATP1B1.

Danazol

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de danazol cu simvastatină. De aceea, utilizarea de simvastatină cu danazol este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozilul crește ASC a acidului simvastatinic de 1,9 ori, posibil datorită inhibării căii de glucuroconjugare și/sau OATP1B1 (vezi pct. 4.3 și 4.4). Utilizarea concomitentă cu gemfibrozil este contraindicată.

Acidul fusidic

Riscul de miopatie, inclusiv de rabdomioliză poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic cu administrare sistemică cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamică sau farmacocinetică, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit această combinație. Administrarea concomitentă a acestei combinații poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Dacă tratamentul cu acid fusidic cu administrare sistemică este necesar, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Amiodaronă

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de amiodaronă cu simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic, miopia a fost raportată la 6% dintre pacienții cărora li s-a administrat concomitent simvastatină 80 mg și amiodaronă. Ca urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg la pacienții tratați concomitent cu amiodaronă.

Blocante ale canalelor de calciu

- *Verapamil*

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de verapamil cu doze de 40 mg sau 80 mg de simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu verapamil a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii la acidul simvastatinic, probabil, în parte, datorită inhibării CYP3A4. Ca urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg la pacienții tratați concomitent cu verapamil.

- *Diltiazem*

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de diltiazem cu doze de 80 mg de simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu diltiazem a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acidul simvastatinic, probabil datorită inhibării CYP3A4. Ca urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg la pacienții tratați concomitent cu diltiazem.

- *Amlodipină*

Pacienții tratați concomitent cu amlodipină și simvastatină prezintă un risc crescut de apariție a miopatiei. Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă cu amlodipină a determinat o

creștere de 1,6 ori a expunerii la acidul simvastatinic. Ca urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg la pacienții tratați concomitent cu amlodipină.

Lomitapidă

Riscul de miopatie și rhabdomioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu lomitapidă (vezi pct 4.3 și 4.4). Prin urmare, la pacienții cu HoFH, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 40 mg pe zi la pacienții tratați concomitent cu lomitapidă.

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Pacienții care iau alte medicamente cu efect inhibitor moderat asupra CYP3A4 concomitent cu simvastatina, în special cu doze mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1

Acidul simvastatinic este un substrat al proteinelor transportoare OATP1B1. Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare OATP1B1 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de acid simvastatinic și un risc crescut de miopatie (vezi pct.4.3 și 4.4).

Inhibitorii proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP)

Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai BCRP, inclusiv a medicamentelor care conțin elbasvir sau grazoprevir, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de simvastatină și la creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Niacină (acid nicotinic)

Cazuri rare de miopatie/rhabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a simvastatinei cu doze hipolipemice (≥ 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a unei doze unice de 2 g acid nicotinic cu eliberare prelungită cu simvastatină 20 mg a condus la o creștere modestă a ASC pentru simvastatină și acid simvastatinic și a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) de acid simvastatinic.

Ticagrelor

Administrarea concomitentă a ticagrelor cu simvastatină a crescut C_{max} cu 81% și ASC cu 56% pentru simvastatină și a crescut C_{max} cu 64% și AUC cu 52% pentru acid simvastatinic cu unele creșteri individuale egale cu 2 până la 3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină care depășesc 40 mg zilnic ar putea provoca reacții adverse la simvastatină și trebuie evaluate comparativ cu beneficiile potențiale. Nu a existat niciun efect al simvastatinei asupra nivelurilor plasmatice de ticagrelor. Utilizarea concomitentă a ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg nu este recomandată.

Suc de grepfrut

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P450 3A4. Consumul concomitent al unor cantități mari (peste 1 litru pe zi) de suc de grepfrut în timpul tratamentului cu simvastatină a avut ca rezultat o creștere de 7 ori a expunerii la acidul simvastatinic. De asemenea, consumarea a 240 ml de suc de grepfrut diminuează și administrarea de simvastatină seara a avut ca rezultat o creștere de 1,9 ori a expunerii la acidul simvastatinic. Ca urmare, în timpul tratamentului cu simvastatină trebuie evitat consumul de suc de grepfrut.

Colchicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și rbdomioliză asociate cu administrarea concomitentă de colchicină și simvastatină la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă monitorizarea clinică atentă a pacienților care utilizează această asocieră.

Daptomicină

Riscul de miopatie și/sau rbdomioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază (de exemplu simvastatină) și daptomicină (vezi pct. 4.4).

Rifampicină

Deoarece rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, pacienții care sunt în tratament de lungă durată cu rifampicină (de exemplu, tratamentul tuberculozei) pot prezenta o reducere a eficacității simvastatinei.

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la voluntari sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a acidului simvastatinic a scăzut cu 93% în cazul administrării concomitente cu rifampicină.

Efectul simvastatinei asupra farmacocineticii altor medicamente

Simvastatina nu are un efect inhibitor asupra citocromului P450 3A4. De aceea, simvastatina nu va afecta concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate de citocromul P450 3A4.

Anticoagulante orale

În două studii clinice, unul efectuat la voluntari sănătoși și celălalt la pacienți cu hipercolesterolemie, simvastatina administrată în doză de 20-40 mg/zi a potențat modest efectul anticoagulantelor cumarinice: timpul de protrombină, raportat ca Raport Normalizat Internațional (INR), a crescut de la o valoare inițială de 1,7 la 1,8 în studiile efectuate cu voluntari sănătoși și, respectiv, de la 2,6 la 3,4 în studiile efectuate la pacienți cu hipercolesterolemie. S-au raportat cazuri foarte rare de creștere a valorilor INR. La pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu simvastatină și în mod suficient de frecvent în faza inițială de tratament, pentru a evidenția o eventuală modificare semnificativă a timpului de protrombină. După evidențierea stabilizării valorilor timpului de protrombină, este posibilă monitorizarea acestui parametru la intervalele recomandate uzual pacienților tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de simvastatină este modificată sau tratamentul este oprit, trebuie repetată aceeași procedură. Terapia cu simvastatină nu a fost asociată cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții cărora nu li s-au administrat concomitent anticoagulante.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Simvastatin Terapia este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Nu a fost stabilită siguranța administrării la gravide. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu simvastatină la gravide. Rareori, au fost raportate anomalii congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Cu toate acestea, într-o analiză care a cuprins aproximativ 200 de gravide urmărite prospectiv, expuse în timpul primului trimestru de sarcină la simvastatină sau la alt inhibitor al HMG-CoA reductazei strâns înrudit, incidența anomaliilor congenitale a fost comparabilă cu cea observată în populația generală. Acest număr de sarcini a fost suficient din punct de vedere statistic pentru a exclude o creștere de 2,5 ori sau mai mare a incidenței anomaliilor congenitale, comparativ cu incidența estimată la populația generală.

Cu toate că nu există nicio dovadă privind faptul că incidența anomaliilor congenitale la nou-născuții pacienților tratate cu simvastatină sau cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei strâns înrudit diferă de cea observată în populația generală, tratamentul cu simvastatină administrat mamei poate reduce concentrațiile fetale de mevalonat, care este un precursor în biosinteza colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și, de regulă, întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact mic asupra riscului pe termen lung asociat hipercolesterolemiei primare. Din aceste motive, Simvastatin Terapia nu trebuie utilizat la gravide, la

femei care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratatamentul cu Simvastatin Terapia trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la excluderea clară a unei posibile sarcini. (Vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă simvastatina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave, femeile tratate cu Simvastatin Terapia nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice privind efectele asupra fertilității la om ale simvastatinei. Simvastatina a avut nici un efect asupra fertilității șobolanilor masculi și femele (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Simvastatin Terapia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie luat în considerare faptul că, în experiența de după punerea pe piață, în cazuri rare, s-au raportat ameteți.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele următoarelor evenimente adverse, care au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață, sunt clasificate pe baza unei evaluări a valorilor incidenței acestora în cadrul unor studii clinice ample, de lungă durată, placebo-controlate, incluzând studiile HPS (Heart Protection Study), studiu privind protecția cardiovasculară, și 4S în care au fost incluși 20536, respectiv 4444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru studiul HPS, au fost înregistrate doar evenimentele adverse grave, precum și mialgia, creșterea valorilor serice ale transaminazelor și ale CK. Pentru studiul 4S, au fost înregistrate toate reacțiile adverse menționate mai jos. Dacă, în aceste studii, valorile incidenței pentru simvastatină au fost mai mici sau egale cu cele pentru placebo și dacă au existat reacții adverse similare raportate spontan, cu legătură cauzală rezonabilă, aceste reacții adverse au fost clasificate ca „rare”.

În studiul HPS (vezi pct. 5.1), care a inclus 20536 pacienți tratați cu simvastatină 40 mg/zi (n = 10269) sau la care s-a administrat placebo (n = 10267), profilurile de siguranță au fost comparabile între pacienții tratați cu simvastatină 40 mg și pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe o durată medie de studiu de 5 ani. Procentul celor care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost comparabil (4,8% dintre pacienții tratați cu simvastatină 40 mg, comparativ cu 5,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo). Incidența miopatiei a fost < 0,1% la pacienții tratați cu simvastatină 40 mg. Valori serice crescute ale transaminazelor (> 3 x LSVN, confirmate prin teste repetate) au apărut la 0,21% (n = 21) dintre pacienții tratați cu simvastatină 40 mg, comparativ cu 0,09% (n = 9) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: anafilaxie

Tulburări psihice

Foarte rare: insomnie

Cu frecvență necunoscută: depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: cefalee, parestezie, amețeli, neuropatie periferică

Foarte rare: tulburări de memorie

Tulburări oculare

Rare: vedere încețoșată, afectarea funcției vizuale

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Rare: constipație, durere abdominală, flatulență, dispepsie, diaree, greață, vărsături, pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită/icter

Foarte rare: insuficiență hepatică fatală și ne-fatală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie

Foarte rare: erupții cutanate lichenoide

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: miopatie* (inclusiv miozită), rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4), mialgie, crampe musculare

* Într-un studiu clinic, miopatia a apărut frecvent la pacienții tratați cu simvastatină 80 mg pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu 20 mg pe zi (1,0%, respectiv 0,02%) (vezi pct.4.4 și 4.5).

Foarte rare: ruptură musculară

Cu frecvență necunoscută: tendinopatie, uneori complicată cu ruptură, miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI**).

** Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine; biopsia musculară arată miopatie necrotizantă fără inflamație semnificativă; îmbunătățire cu medicamente imunosupresoare (vezi pct 4.4).

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Foarte rare: ginecomastie

Cu frecvență necunoscută: disfuncție erectilă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: astenie

În cazuri rare, a fost raportat un sindrom de hipersensibilitate aparent, care a inclus unele dintre următoarele caracteristici: angioedem, sindrom asemănător celui din lupus, polimialgie reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, creștere a VSH, artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, eritem facial tranzitoriu, dispnee și stare generală de rău.

Investigații diagnostice

Rare: valori crescute ale transaminazelor serice (alanin-aminotransferază, aspartat-aminotransferază, γ -glutamil transpeptidază) (vezi pct. 4.4 *Efecte hepatice*), creșteri ale fosfatazei alcaline, creșteri ale CK serice (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cu statine, inclusiv cu simvastatină creșteri plasmatice ale valorilor HbA1c și ale glicemiei à jeun.

Au existat raportări rare de după punerea pe piață de tulburări cognitive (de exemplu pierderi de memorie, uitare, amnezie, tulburări de memorie, confuzie) asociate cu utilizarea statinelor, inclusiv simvastatină. Rapoartele nu sunt, în general, grave și sunt reversibile la întreruperea statinei, cu durată variabilă până la debutul simptomelor (1 zi până la ani) și cu rezoluția simptomelor (medie de 3 săptămâni).

În cazul administrării anumitor statine, au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare:

- Tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri
- Disfuncție sexuală
- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun \geq 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durata de 48 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți (băieți în stadiul Tanner II și superior și fete la care a trecut cel puțin un an de la menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 175), profilul de siguranță și tolerabilitate al grupului tratat cu simvastatină a fost, în general, similar cu cel al grupului la care s-a administrat placebo. Efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale nu sunt cunoscute. În prezent, nu sunt disponibile date suficiente privind situația după un an de tratament (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, s-a raportat un număr mic de cazuri de supradozaj; doza maximă utilizată a fost de 3,6 g. Toți pacienții s-au recuperat fără sechele. Nu există tratament specific pentru supradozaj. În acest caz, trebuie luate măsurile de tratament simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai HMG-CoA reductazei.

Codul ATC: C10A A01

Mecanism de acțiune

După administrarea orală, simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat la forma activă corespondentă, de acid beta-hidroxilat, care are o activitate puternică în sensul inhibării HMG-CoA reductazei (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA-reductază). Această enzimă catalizează conversia HMG-CoA la mevalonat, o etapă precoce a biosintezei colesterolului, care limitează rata de producere a acestuia.

S-a demonstrat că simvastatina determină reducerea atât a concentrațiilor plasmatice normale, cât și a concentrațiilor plasmatice crescute de LDL-colesterol. LDL este format dintr-o lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) și este catabolizat predominant prin receptorul LDL de înaltă afinitate. Mecanismul efectului simvastatinei de scădere a concentrațiilor plasmatice de LDL poate fi datorat atât reducerii concentrației plasmatice a VLDL-colesterolului (VLDL-C) cât și activării receptorului

LDL, ducând la reducerea cantității produse și la accelerarea catabolizării LDL-C. Concentrația plasmatică a apolipoproteinei B scade, de asemenea, în mod semnificativ în timpul tratamentului cu simvastatină. În plus, simvastatina determină creșterea moderată a concentrației plasmatice a HDL-C și reduce concentrația plasmatică a trigliceridelor (TG). Ca rezultat al acestor modificări, scade raportul colesterol total/HDL-C și raportul LDL-C/HDL-C.

Eficiență clinică și siguranța

Risc crescut de boală cardiacă coronariană (BCC) sau boală cardiacă coronariană preexistentă
În cadrul studiului privind protecția cardiovasculară, HPS (Heart Protection Study), au fost evaluate efectele terapiei cu simvastatină la 20536 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 40-80 ani), cu sau fără hiperlipidemie și diagnosticați cu boală cardiacă coronariană, alte boli arteriale ocluzive sau diabet zaharat. În cadrul acestui studiu, 10296 pacienți au fost tratați cu simvastatină 40 mg/zi și la 10297 pacienți s-a administrat placebo, pentru o perioadă medie de 5 ani.

La momentul inițial, 6793 pacienți (33%) au avut valori ale LDL-C sub 116 mg/dl; 5063 pacienți (25%) au avut valori cuprinse între 116 mg/dl și 135 mg/dl iar 8680 pacienți (42%) au avut valori mai mari de 135 mg/dl.

Tratamentul cu simvastatină 40 mg/zi a redus semnificativ riscul mortalității de orice cauză comparativ cu placebo (1328 [12,9%] pentru pacienții tratați cu simvastatină comparativ cu 1507 [14,7%] pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo; $p = 0,0003$), datorită unei reduceri cu 18% a ratei mortalității de cauză coronariană (587 [5,7%] comparativ cu 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; reducere a riscului absolut de 1,2%). Reducerea mortalității de cauză non-cardiovasculară nu a avut semnificativitate statistică. Simvastatina reduce, de asemenea, riscul apariției de evenimente coronariene majore (criteriul final de evaluare fiind compus din infarctele miocardice non-letale și decesele din cauza BCC) cu 27% ($p < 0,0001$). Simvastatina a redus necesitatea procedurilor de revascularizare coronariană (incluzând grefarea unui bypass al arterei coronariene sau angioplastia coronariană transluminală percutanată), precum și necesitatea altor proceduri de revascularizare periferice și non-coronariene cu 30 % ($p < 0,0001$), respectiv 16 % ($p = 0,006$).

Simvastatina reduce riscul de accidente cerebrale vasculare cu 25 % ($p < 0,0001$), fapt ce se poate atribui unei reduceri cu 30% a accidentelor cerebrale vasculare ischemice ($p < 0,0001$). Suplimentar, în cadrul subgrupului de pacienți cu diabet zaharat, simvastatina a redus riscul de apariție a complicațiilor macrovasculare, inclusiv a necesității procedurilor de revascularizare periferice (intervenție chirurgicală sau angioplastie), numărul amputărilor de membre inferioare sau a cazurilor de ulceratii la nivelul picioarelor cu 21 % ($p = 0,0293$). Reducerea proporțională a incidenței acestor evenimente a fost similară pentru fiecare subgrup de pacienți studiat, inclusiv pentru cei fără boli coronariene, dar care prezentau boli arteriale cerebrovasculare sau periferice, bărbați și femei, persoane cu vârsta mai mică sau mai mare de 70 ani la data includerii în studiu, în prezența sau absența hipertensiunii arteriale și, în mod remarcabil, la cei cu valori ale LDL-colesterolului sub 3,0 mmol/l la data includerii în studiu.

În cadrul unui studiu scandinav privind supraviețuirea în cazul administrării simvastatinei (*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*), efectul tratamentului cu simvastatină asupra mortalității totale a fost evaluat la 4444 pacienți cu BCC, cu o valoare inițială a colesterolului total cuprinsă între 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). În acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat față de placebo, pacienții diagnosticați cu angină pectorală sau cu infarct miocardic (IM) în antecedente au urmat un regim alimentar, au primit asistență medicală standard și li s-a administrat fie simvastatină 20-40 mg/zi ($n = 2221$), fie placebo ($n = 2223$), pe o durată mediană a tratamentului de 5,4 ani.

Simvastatina a redus riscul de deces cu 30% (reducere a riscului absolut de 3,3%). Riscul de deces din cauza BCC a fost redus cu 42% (reducere a riscului absolut de 3,5%). De asemenea, simvastatina a redus riscul apariției evenimentelor coronariene majore (decese prin BCC plus infarcte miocardice confirmate în spital și infarcte miocardice silențioase, non-letale) cu 34%. În plus, simvastatina a redus semnificativ riscul de evenimente cerebrovasculare letale și non-letale (accidente cerebrale vasculare și atacuri ischemice tranzitorii) cu 28%. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește mortalitatea de cauză non-cardiovasculară.

Studiul Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) a evaluat efectul tratamentului cu 80 mg simvastatină comparativ cu 20 mg (urmărire medie de 6,7 ani) asupra evenimentelor vasculare majore (EVM; definite ca boală coronariană cardiacă fatală, infarct miocardic nonfatal, procedura de revascularizare coronariană, accident vascular cerebral fatal sau non-fatal, sau procedură de revascularizare periferică) la 12064 de pacienți cu antecedente de infarct miocardic. Nu a fost nici o diferență semnificativă a incidenței EVM între cele 2 grupuri; 20 mg simvastatină (n = 1553; 25,7%) față de 80 mg simvastatină (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, IÎ 95% : 0,88-1,01. Diferența absolută a LDL colesterolului, între cele două grupuri pe parcursul studiului a fost $0,35 \pm 0,01$ mmol / L. Profilurile de siguranță au fost similare între cele două grupuri de tratament, cu excepția faptului că incidența miopatiei a fost de aproximativ 1,0% pentru pacienții tratați cu 80 mg simvastatină, comparativ cu 0,02% pentru pacienții cu 20 mg. Aproximativ jumătate din aceste cazuri de miopatie au apărut în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei în fiecare an ulterior de tratament a fost de aproximativ 0,1%.

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie mixtă

În cadrul studiilor comparative privind eficacitatea și siguranța administrării simvastatinei în doze zilnice de 10, 20, 40 și 80 mg la pacienții cu hipercolesterolemie, reducerile medii ale LDL-C au fost de 30%, 38%, 41%, respectiv de 47%. În studiile în care au fost incluși pacienți cu hiperlipidemie combinată (mixtă), tratați cu doze de simvastatină de 40 mg și 80 mg, reducerile mediane ale trigliceridelor au fost de 28%, respectiv de 33% (placebo: 2%) și creșterile medii ale HDL-C au fost de 13%, respectiv de 16% (placebo: 3%).

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, 175 pacienți (99 băieți aflați în stadiul Tanner II și superior și 76 fete la care a trecut cel puțin un an de la menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,1 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) au fost repartizați randomizat în grupul de tratament cu simvastatină sau în grupul la care s-a administrat placebo, timp de 24 săptămâni (studiul de bază). Incluziunea în studiu a necesitat o valoare inițială a LDL-C cuprinsă între 160 și 400 mg/dl și cel puțin un părinte cu valori ale LDL-C >189 mg/dl. Doza de simvastatină (o dată pe zi, seara) a fost de 10 mg în primele 8 săptămâni, 20 mg în următoarele 8 săptămâni și 40 mg ulterior. Într-o extensie de 24 săptămâni, au fost selecționați 144 pacienți să continue tratamentul și li s-a administrat doza de 40 mg simvastatină sau placebo.

Simvastatina a redus semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL-C, trigliceridelor și alipoproteinei B. Rezultatele provenite din extensia la 48 săptămâni au fost comparabile cu cele observate în studiul de bază. După 24 săptămâni de tratament, concentrația plasmatică a LDL-C a atins o valoare medie de 124,9 mg/dl (intervalul: 64,0-289,0 mg/dl) în cadrul grupului tratat cu simvastatină 40 mg, comparativ cu 207,8 mg/dl (intervalul: 128,0-334,0 mg/dl) în grupul la care s-a administrat placebo.

După 24 săptămâni de tratament cu simvastatină (în doze care au crescut de la 10, 20 mg până la 40 mg pe zi, creșterea efectuându-se la intervale de 8 săptămâni), simvastatina a redus valorile medii ale LDL-C cu 36,8% (placebo: 1,1% creștere față de momentul inițial), alipoproteinei B cu 32,4% (placebo: 0,5%) și valorile mediane ale TG cu 7,9% (placebo: 3,2%) și a crescut valorile medii ale HDL-C cu 8,3% (placebo: 3,6 %). Beneficiile pe termen lung ale simvastatinei asupra evenimentelor cardio-vasculare la copiii cu HeFH nu sunt cunoscute.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 40 mg pe zi nu au fost studiate la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu simvastatină administrat în copilărie pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la maturitate nu a fost stabilită.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Simvastatina este o lactonă inactivă, care este rapid hidrolizată *in vivo* la acidul beta-hidroxilat corespunzător, un inhibitor puternic al HMG-CoA reductazei. Hidroliza se produce în principal în ficat; viteza procesului de hidroliză în plasma umană fiind foarte mică.

Proprietățile farmacocinetice au fost evaluate la adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

Absorbție

La om, simvastatina este absorbită în proporție mare și prezintă o metabolizare marcată la nivelul primului pasaj hepatic. Metabolizarea la nivelul ficatului este dependentă de fluxul sanguin hepatic. Ficatul este principalul loc de acțiune al metabolitului activ. După administrarea orală a unei doze de simvastatină, s-a constatat o disponibilitate a acidului beta-hidroxiat în circulația sistemică mai mică de 5% din doza administrată. Concentrațiile plasmatice maxime ale inhibitorilor activi sunt atinse după aproximativ 1-2 ore de la administrarea simvastatinei. Consumul concomitent de alimente nu influențează absorbția.

Parametrii farmacocinetici determinați după administrarea în doză unică sau după doze repetate de simvastatină au arătat că medicamentul nu se acumulează după administrarea de doze repetate.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a simvastatinei și a metabolitului său activ este >95%.

Eliminare

Simvastatina este un substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5). Metaboliții majori ai simvastatinei prezenți în plasma umană sunt acidul beta-hidroxiat și alți patru metaboliți activi. La om, după administrarea unei doze orale de simvastatină marcată radioactiv, 13% din radioactivitate a fost excretată în urină și 60% în materiile fecale, în decurs de 96 ore. Cantitatea recuperată în materiile fecale reprezintă echivalenți ai medicamentului absorbit excretați în bilă, precum și medicament neabsorbit. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului acid beta-hidroxiat, timpul mediu de înjumătățire al acestuia a fost de 1,9 ore. În medie, doar 0,3% din doza administrată intravenos a fost excretată în urină, sub formă de inhibitori.

Simvastatina acid este preluată în mod activ în hepatocite de către transportatorul OATP1B1.

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux BCRP.

Populații speciale

Polimorfism SLCO1B1

Purtătorii genei SLCO1B1 alela c.521T > C au activitate OATP1B1 redusă. Expunerea medie (ASC) la principalul metabolit activ, simvastatin acid este de 120% la transportatorii heterozigoți (CT) ale alelei C și de 221% la transportatorii homozigoți (CC) în raport cu pacienții care au cel mai frecvent genotip (TT). Alela C are o frecvență de 18% din populația europeană. La pacienții cu polimorfismul SLCO1B1 există un risc de expunere crescută la simvastatin acid, ceea ce poate duce la un risc crescut de rhabdmioliză (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale efectuate la animale, privind aspecte de farmacodinamică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, nu există alte riscuri potențiale pentru pacient, cu excepția celor anticipate ca urmare a mecanismului farmacologic. După administrarea dozelor maxime tolerate atât la șobolan cât și la iepure, simvastatina nu a produs niciun fel de malformații fetale și nu a avut niciun efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau dezvoltării neonatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Butilhidroxianisol

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat (amidon din porumb)
Amidon din porumb parțial pregelatinizat
Acid ascorbic
Acid citric monohidrat
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

10mg

Opadry 20A 54963 Roz:
Hidroxiopropilceluloză
Hipromeloză 15cP
Dioxid de titan
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)

20mg

Opadry 20A 56532 Maro:
Hidroxiopropilceluloză
Hipromeloză 15cP
Dioxid de titan
Talc
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)

40mg

Opadry 20A 54964 Roz:
Hidroxiopropilceluloză
Hipromeloză 15cP
Dioxid de titan
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere constând din film clar, transparent, din PVC, acoperit cu PVdC, cu suport din folie de aluminiu presată, sigilabilă termic, acoperită cu lac termic.

Simvastatin Terapie 10 mg, 20 mg, 40 mg, comprimate filmate

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimate filmate
10 x 30 comprimate filmate pentru spitale

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13195/2020/01-11
13196/2020/01-11
13197/2020/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023