

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Simvacard 10 mg comprimate filmate

Simvacard 20 mg comprimate filmate

Simvacard 40 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 10 mg.

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 20 mg.

Fiecare comprimat filmat conține simvastatină 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Un comprimat filmat conține lactoză anhidră 74,50 mg.

Un comprimat filmat conține lactoză anhidră 149 mg.

Un comprimat filmat conține lactoză anhidră 298 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

#### Simvacard 10 mg

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe ambele fețe, marcate cu "SVT 10" pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

#### Simvacard 20 mg

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe ambele fețe, marcate cu "SVT 20" pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

#### Simvacard 40 mg

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe ambele fețe, marcate cu "SVT 40" pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Hipercolesterolemie

Tratamentul hipercolesterolemiei primare sau a dislipidemiei mixte, ca adjuvant al regimului alimentar, când răspunsul la regimul alimentar și la alte tratamente non-farmacologice (cum sunt exercițiile fizice, scădere ponderală) este insuficient.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, ca adjuvant al regimului alimentar și alte tratamente hipolipemiente (de exemplu LDL-afereza) sau dacă astfel de tratamente sunt necorespunzătoare.

#### Prevenție cardiovasculară

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Intervalul de dozare este cuprins între 5 și 80 mg pe zi de simvastatină, administrate oral, în priză unică, seara. Se recomandă ca atunci când se consideră necesar ajustarea dozei să se facă la intervale mai mari de 4 săptămâni, până la o doză maximă de 80 mg pe zi, administrată o dată pe zi, seara. Doza de 80 mg este recomandată numai pacienților cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut 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 hipocolesterolemiant standard și trebuie să continue să urmeze acest regim pe întreaga perioadă a tratamentului cu Simvacard. Doza inițială uzuală este de 10-20 mg pe zi, administrată în priză unică, seara. Pacienților care au nevoie de o reducere considerabilă a LDL-colesterolului (mai mult de 45%) li se poate recomanda doza inițială de 20-40 mg pe zi, administrată în priză unică, seara. Dacă sunt necesare ajustări ale dozei, se recomandă efectuarea lor conform specificațiilor de mai sus.

#### Hipercolesterolemie familială homozigotă

În baza rezultatelor unui studiu clinic controlat, doza inițială recomandată de simvastatină este de 40 mg pe zi seara. La acești pacienți Simvacard trebuie utilizat ca un adjuvant al altor tratamente hipolipemiente (de exemplu, afereza LDL) sau atunci când astfel de tratamente nu sunt disponibile.

La pacienții cărora li se administrează lomitapidă concomitent cu Simvacard, doza de Simvacard nu trebuie să depășească 40 mg/zi (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

#### Prevenție cardiovasculară

La pacienții cu risc crescut de boală coronariană cardiacă (BCC, cu sau fără hiperlipidemie), doza uzuală de Simvacard este de 20 până la 40 mg pe zi, administrată în priză unică seara. Terapia medicamentoasă poate fi inițiată simultan cu regimul alimentar și exercițiile fizice. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuată conform recomandărilor de mai sus.

#### Tratament asociat

Simvacard 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 Simvacard concomitent cu fibrați, alții decât gemfibrozil (vezi pct. 4.3) sau fenofibrat, doza maximă recomandată de Simvacard nu trebuie să depășească 10 mg pe zi. La pacienții cărora li se administrează amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem, sau produse care conțin elbasvir sau grazoprevir concomitent cu Simvacard, doza maximă recomandată de Simvacard nu trebuie să depășească 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și pct. 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), trebuie reconsiderate dozele peste 10 mg pe zi și dacă se consideră necesar, se vor introduce în terapie cu precauție.

#### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții (pentru băieți Stadiul Tanner II și peste și fete care sunt la 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 înceapă un regim alimentar standard hipocolesteroliant; acest regim trebuie continuat pe durata tratamentului cu simvastatină.

Intervalul de dozare recomandat este între 10 și 40 mg simvastatină pe zi, doza maximă recomandată este de 40 mg pe 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 4 săptămâni sau mai mult.

Experiența utilizării simvastatinei la copii aflați în perioada prepubertară este limitată.

#### Mod de administrare

Simvacard se administrează pe cale orală. Simvacard poate fi administrat în doză unică seara.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente de etiologie necunoscută ale valorilor serice crescute ale transaminazelor.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Administrare concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) ( de exemplu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Administrarea concomitentă de gemfibrozil, ciclosporină sau danazol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li se administrează concomitent lomitapidă cu Simvacard în doze >40 mg (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, poate produce ocazional miopatii, manifestate ca o durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară, asociate cu valori ale creatin-kinazei (CK) de zece ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN). Uneori, miopatia ia forma rabdomiolizei, asociată sau nu cu insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei, fiind raportate cazuri foarte rare de deces. Riscul de apariție a miopatiei este amplificat de concentrațiile plasmatiche mari ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază (adică niveluri crescute ale simvastatinei și niveluri plasmatiche crescute ale acidului simvastatinic), care se pot datora, în parte, interacțiunilor cu medicamente care interferă cu metabolismul simvastatinei și/sau căile transportorului (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 studii 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% la pacienții tratați cu doze de 20 mg pe zi, 0,08% la pacienții tratați cu doze de 40 mg pe zi și 0,61% la pacienții tratați cu doze de 80 mg pe zi. În timpul acestor studii pacienții au fost atent monitorizați și anumite medicamente care ar fi putut determina interacțiuni au fost contraindicate.

Într-un studiu clinic în care pacienții cu antecedente de infarct miocardic au fost tratați cu simvastatină 80 mg/zi (perioada medie de urmărire de 6,7 ani), incidența miopatiei a fost de aproximativ 1,0%, comparativ cu 0,02% pentru pacienții cu 20 mg simvastatină pe zi. Aproximativ jumătate din aceste cazuri de miopatie au apărut în timpul primului an de tratament. Incidența miopatiei în timpul fiecărui an ulterior de tratament a fost de aproximativ 0,1%. (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Riscul de miopatie este mai mare la pacienți tratați cu simvastatină 80 mg comparativ cu tratamente bazate pe statine cu eficacitate similară de scădere a LDL-C. Prin urmare, doza de 80 mg simvastatină trebuie utilizată numai la pacienți cu hipercolesterolemie severă și cu risc crescut de complicații cardiovasculare care nu au atins obiectivele tratamentului lor cu doze mai scăzute și când este de așteptat ca beneficiile să depășească riscurile potențiale. La pacienții tratați cu simvastatină 80 mg pentru care este necesar un medicament cu care prezintă interacțiuni, trebuie utilizată o doză mai scăzută de simvastatină sau un tratament alternativ bazat pe o statină cu un potențial mai scăzut pentru interacțiuni medicament-medicament (vezi mai jos *Măsuri de reducere a riscului de apariție a miopatiei cauzată de interacțiunile 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 proteinelor transportoare

Reducerea funcției proteinelor transportoare hepatice de tipul Polipeptidelor Organice Transportoare de Anioni (POTA) poate crește expunerea sistemică a acidului simvastatinic și crește riscul de miopatie și rabdomioliză. Reducerea funcției poate să apară ca o consecință a acțiunii inhibitorii a medicamentelor cu potențial de interacțiune (de exemplu ciclosporină) sau la pacienții care sunt purtători ai genotipului SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienții purtători ai genei alele SLCO1B1 (c.521T>C) care codifică o proteină OATP1B1 mai puțin activă, prezintă o expunere sistemică crescută la acidul simvastatinic și risc crescut de miopatie. Riscul dozelor mari de simvastatină (80 mg) în legătură cu miopatia este în general de aproximativ 1%, fără teste genetice. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, purtătorii alelei C homozigotul purtător al alelei C (numiți de asemenea CC) cărora li s-au administrat 80 mg simvastatină au un risc de 15% de a dezvolta miopatie în decursul unui an, în timp ce riscul pentru purtătorii alelei C heterozigotul purtător al alelei C (numiți de asemenea CT) este de 1,5%. Riscul corespunzător pentru pacienții care prezintă cel mai frecvent genotip (TT) este de 0,3% (vezi pct. 5.2). Acolo unde este disponibilă, analiza genotipică pentru identificarea alelei C trebuie considerată ca parte din evaluarea raportului beneficiu-risc înaintea prescrierii de simvastatină 80 mg pentru fiecare pacient și dozele mari trebuie evitate la pacienții purtători ai genotipului CC. Cu toate acestea, lipsa acestei gene la analiza genotipică nu exclude posibilitatea apariției miopatiei în continuare.

#### Miastenia gravis

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Simvastatina trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

### Măsurarea creatin-kinazei

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 plasmatice a CK sunt semnificativ crescute ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ), valorile trebuie măsurate din nou după 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele.

### Înainte de tratament

Toți pacienții care încep terapia cu simvastatină sau cei cărora le este crescută doza de simvastatină trebuie avertizați asupra riscului de apariție a miopatiei și trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune musculară.

Este necesară prudență în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare inițială de referință, valoarea concentrației plasmatice a CK trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul în următoarele situații:

- Vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de 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 plasmatice ale CK sunt crescute semnificativ față de valoarea inițială ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ), 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 plasmatice 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  $< 5 \times \text{LSVN}$ , trebuie 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 prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatin-kinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine (vezi pct. 4.8).

Dacă simptomele dispar și valorile concentrației plasmatice 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 cărora li s-a crescut doza la 80 mg (vezi pct. 5.1). Sunt recomandate măsurători periodice ale valorilor concentrației plasmatice a CK, deoarece acestea pot fi utile pentru 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 electiv majore și atunci când intervin orice afecțiuni majore de natură medicală sau chirurgicală.

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

Riscul de apariție a miopatiei sau rabdomiolizei este semnificativ crescut de utilizarea concomitentă a simvastatinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV (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).

Riscul de miopatie și rabdomioliză este crescut și de utilizarea concomitentă de amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem cu anumite doze de simvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.5). Riscul de miopatie, incluzând rabdomioliză poate fi crescut de administrarea concomitentă de acid fusidic cu statine (vezi pct. 4.5). La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, riscul poate fi crescut de utilizarea concomitentă a lomitapidei cu simvastatină.

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

Utilizarea simvastatinei în asocieră cu gemfibrozil este contraindicată (vezi pct. 4.3). Datorită riscului crescut de miopatie și rabdomioliză, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg zilnic la pacienții tratați cu simvastatină în asocieră cu alți fibrați, cu excepția fenofibratului (vezi pct. 4.2 și 4.5). Este necesară prudență în cazul asocierii fenofibratului cu simvastatină, deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când sunt administrate în monoterapie.

Simvastatina nu trebuie administrată în asocieră cu acid fusidic sau mai devreme de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care tratamentul sistemic cu acid fusidic este considerat esențial, administrarea statinei trebuie întreruptă pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat 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 statină poate fi reluat la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, în care utilizarea sistemică prelungită de acid fusidic este necesară, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării simvastatinei în asocieră cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Trebuie evitată asocieră simvastatinei, în doze mai mari de 20 mg zilnic, cu amiodaronă, amlodipină, verapamil sau diltiazem. La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, trebuie evitată administrarea concomitentă a simvastatinei în doze mai mari de 40 mg zilnic, cu lomitapidă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Pacienții tratați cu alte medicamente etichetate ca având un efect inhibitor moderat asupra CYP3A4, concomitent cu simvastatină, în mod particular doze mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie. La administrarea simvastatinei în asocieră cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 2-5 ori), poate fi necesară ajustarea dozei de simvastatină. Pentru anumiți inhibitori moderați ai CYP3A4, de exemplu diltiazem, este recomandată o doză maximă de 20 mg simvastatină (vezi pct. 4.2).

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei rezistente la cancer la sân (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, **cu toate acestea, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții**

**căroră li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir** (vezi pct. 4.5).

Cazuri rare de miopatie/rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA reductază și doze hipolipemiente de niacină ( $\geq 1$  g pe zi) (acid nicotinic), deoarece oricare dintre cele două substanțe poate provoca miopatie, când este administrată 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 hipolipemiente ( $\geq 1$  g/zi). Astfel, medicii care iau în considerare utilizarea tratamentului combinat cu simvastatină și doze hipolipemiente ( $\geq 1$  g pe 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 căroră li s-a administrat o doză de 40 mg simvastatină sau ezetimib/simvastatină 10/40 mg comparativ cu 1,24 % pentru pacienții chinezi căroră 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 hipolipemiente ( $\geq 1$  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.

#### Daptomicina

Cazuri de miopatie sau/și rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu simvastatina) și daptomicină. Este necesară precauție la administrarea concomitentă de inhibitori ai reductazei HMG-CoA cu daptomicină, deoarece fiecare medicament administrat în monoterapie poate provoca miopatie sau/și rabdomioliză. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Simvacard la pacienții care utilizează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. Consultați informațiile de prescriere a daptomicinei pentru informații suplimentare referitor la posibila interacțiune cu inhibitori ai reductazei HMG-CoA (de exemplu simvastatina) și pentru informații suplimentare legate de monitorizare. (Vezi pct. 4.5.).

#### Efecte hepatice

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

Se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu simvastatină și ulterior, periodic, conform necesităților clinice. Evaluarea TFH trebuie făcută înainte de creșterea dozei la 80 mg la pacienții care necesită această creștere a dozei, la trei luni după creșterea dozei și apoi periodic (de exemplu de două ori pe an) în cursul primului an de tratament. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care prezintă valori crescute ale valorilor serice ale transaminazelor, la acești pacienți evaluările de laborator trebuie efectuate mai frecvent. În cazul în care valorile serice ale transaminazelor dovedesc progresie, mai ales dacă ele cresc până la de 3 ori LSVN și persistă, administrarea simvastatinei trebuie sistată. Aveți în vedere faptul că ALT poate proveni din mușchi, prin urmare creșterea valorilor ALT împreună cu CPK poate indica miopatie (vezi mai sus *Miopatie/rabdomioliză*).

După punerea pe piață, au existat rapoartări rare de insuficiență hepatică letală și non-letală la pacienți tratați cu statine, inclusiv simvastatină. Dacă apar afectări grave ale ficatului cu simptome clinice și/sau hiperbilirubinemie sau icter în timpul tratamentului cu simvastatină, întrerupeți imediat tratamentul. Dacă nu se găsește o altă cauză, nu reîncepeți tratamentul cu simvastatină.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă alcool etilic în cantități mari.

Similar altor substanțe hipolipemiante, în timpul tratamentului cu simvastatină, s-au raportat creșteri moderate ( $< 3 \times$  LSVN) ale valorilor serice ale transaminazelor. Aceste modificări au apărut la scurt timp după inițierea terapiei 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 și 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 și 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/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât din punct de vedere clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

#### Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine, inclusiv simvastatină, s-au raportat cazuri de boală pulmonară interstițială (vezi pct. 4.8). Simptomele de prezentare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii interstițiale pulmonare, 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 II și peste pe scala Tanner și fete care erau la cel puțin un an după menarhă. Pacienții cărora li s-a administrat simvastatină au prezentat un profil al reacțiilor adverse în general similar cu cel al pacienților cărora li s-a administrat placebo. **Nu au fost studiate doze mai mari de 40 mg la această grupă de vârstă.** În acest studiu controlat limitat, nu a existat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenți băieți sau fete, sau vreun 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 premenstruală.

#### Excipienți

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Multiple mecanisme pot contribui la potențiale interacțiuni cu inhibitorii HMG CoA reductazei. Medicamentele sau produsele pe bază de plante care inhibă anumite căi enzimatică (de exemplu, CYP3A4) și/sau transportoare (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale simvastatinei și pot conduce la creșterea riscului de miopatie/rabdomioliză.

**Consultați informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni cu simvastatina și/sau despre**



## potențialul de modificare a enzimelor sau a transportorilor și posibile ajustări ale dozelor și tratamentelor.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### Interacțiuni farmacodinamice

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

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, este crescut în timpul administrării concomitente cu fibrați. În plus, există o interacțiune farmacocinetică cu gemfibrozilul, care determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale simvastatinei (vezi mai jos *Interacțiuni farmacocinetice* și pct. 4.2 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 combinată de simvastatină cu doze hipolipemizante de niacină ( $\geq 1$  g pe zi) (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).

<b>Interacțiuni medicamentoase asociate cu risc crescut de miopatie/rabdomioliză</b>	
Substanțe cu care interacționează simvastatina	Recomandări de prescriere
<i>Inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori de protează HIV (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 asociere cu simvastatina
Niacină (acid nicotinic) ( $\geq 1$ 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	La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, a nu se depăși doza de 40 mg simvastatină zilnic

Daptomicina	Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu simvastatina la pacienții care utilizează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul (vezi punctul 4.4).
Suc de grepfrut	Se va evita sucul de grapefrut în timpul tratamentului cu simvastatină.

### *Efectele altor medicamente asupra simvastatinei*

#### Interacțiuni care implică CYP3A4

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4. În timpul tratamentului 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. Astfel de inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori de protează HIV (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 beta-hidroxiacid). Telitromicina a determinat creșterea de 11 ori a expunerii la acidul simvastatinic.

Este contraindicată asocierea cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV (exemplu nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat, precum și cu gemfibrozil, ciclosporină și danazol (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (medicamente care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) nu poate fi evitat, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt (și luată în considerare utilizarea unei alte statine) în timpul acestui tratament. Este necesară prudență atunci când simvastatina este administrată în asociere cu anumiți alți inhibitori mai puțin puternici ai CYP3A4: 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, prin urmare asocierea cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4). Cu toate că mecanismul nu este complet înțeles, s-a demonstrat că ciclosporina crește ASC a inhibitorilor HMG-CoA reductazei. Creșterea ASC a acidului simvastatinic se datorează probabil, în parte, inhibării CYP3A4 și/sau POTA1B1.

#### *Danazol*

Riscul de apariție a miopatiei/rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă de danazol cu simvastatină; prin urmare asocierea 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 POTA1B1 (vezi pct. 4.3 și 4.4). Administrarea concomitentă cu gemfibrozil este contraindicată.

#### *Acid fusidic*

Riscul de apariție a miopatiei inclusiv rabdomioliză poate fi crescut de administrarea sistemică a acidului fusidic concomitent cu statine. Administrarea în asociere a acestei combinații poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente. Mecanismul acestei interacțiuni (fie că este farmacodinamică, fie farmacokinetică, fie ambele) este încă necunoscut. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat această combinație. Dacă tratamentul cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. **Vezi pct. 4.4.**

### *Amiodaronă*

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut atunci când se administrează simvastatină concomitent cu amiodaronă (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic miopia a fost raportată la 6% din pacienții cărora li s-a administrat concomitent simvastatină 80 mg și amiodaronă. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi la pacienții care primesc concomitent amiodaronă.

### *Blocante ale canalelor de calciu*

- *Verapamil*

Riscul de apariție a miopatiei și rabdomiolizei este crescut de administrarea concomitentă a verapamilului 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 datorată, în parte, inhibării CYP3A4. Prin urmare, doza zilnică de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic 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 simvastatină (vezi pct. 4.4). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă de diltiazem a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acidul simvastatinic, probabil datorată inhibării CYP3A4. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent diltiazem.

- *Amlodipină*

Pacienții cărora li se administrează concomitent amlodipină și simvastatină prezintă un risc crescut de apariție a miopatiei. Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă de amlodipină a determinat o creștere de 1,6 ori a expunerii la acidul simvastatinic. Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent amlodipină.

### *Lomitapidă*

Riscul de miopatie și rabdomioliză poate fi crescut de administrarea concomitentă a lomitapidei cu simvastatină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Prin urmare, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 40 mg zilnic la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li se administrează concomitent lomitapidă.

### *Inhibitori moderați ai CYP3A4*

Pacienții tratați cu alte medicamente etichetate ca având un efect inhibitor moderat asupra CYP3A4, concomitent cu simvastatină, în mod particular doze mari de simvastatină, pot avea un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.4).

### *Inhibitori ai proteinelor transportoare POTA1B1*

Acidul simvastatinic este un substrat al proteinelor transportoare POTA1B1. Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai proteinelor transportoare POTA1B1 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de acid simvastatinic și un risc crescut de miopatie (vezi pct.4.3 și 4.4).

### *Niacină (acid nicotinic)*

Cazuri rare de miopatie / rabdomioliză au fost asociate cu simvastatina administrată concomitent cu doze hipolipemiente de niacină ( $\geq 1$  g pe zi) (acid nicotinic). Într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a unei doze unice de 2 g de acid nicotinic cu eliberare prelungită cu 20 mg de simvastatină a dus la o creștere modestă a ASC a simvastatinei și a acidului simvastatinic și a concentrațiilor plasmatice ( $C_{max}$ ) ale acidului simvastatinic.

### *Suc de grepfrut*

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P450 3A4. Consumul concomitent al unor cantități mari (peste 1 litru zilnic) 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 dimineața 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 rhabdmioliză la administrarea concomitentă de colchicină și simvastatină la pacienți cu insuficiență renală. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care iau combinat aceste medicamente.

#### *Daptomicin*

Cazuri de miopatie sau/și rhabdmioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu simvastatina) și daptomicina.

#### *Rifampicină*

Deoarece rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4, pacienții care urmează tratament de lungă durată cu rifampicină (exemplu pentru tratamentul tuberculozei) pot prezenta o reducere a eficacității simvastatinei. Într-un studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, ASC pentru acidul simvastatinic a scăzut cu 93% la administrarea concomitentă a rifampicinei.

#### *Ticagrelor*

Administrarea concomitentă de ticagrelor și simvastatină a determinat creșterea  $C_{max}$  de simvastatină cu 81% și ASC cu 56% și a determinat creșterea  $C_{max}$  de simvastatină acidă cu 64% și a ASC cu 52%, la unele persoane creșterile fiind de 2-3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi poate provoca reacțiile adverse ale simvastatinei și trebuie evaluată comparativ cu beneficiile potențiale. Nu a existat niciun efect al simvastatinei asupra concentrațiilor plasmatice de ticagrelor. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ticagrelor și a simvastatinei în doze mai mari de 40 mg.

#### *Efectul simvastatinei asupra farmacocineticii altor medicamente*

Simvastatina nu are un efect inhibitor asupra citocromului P450 3A4. Prin urmare, nu este de așteptat ca simvastatina să influențeze concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului P450 3A4.

#### *Anticoagulante orale*

În două studii clinice, unul la voluntari sănătoși și altul la pacienți cu hipercolesterolemie, simvastatina administrată în doză de 20-40 mg pe zi a crescut moderat 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 la voluntarii sănătoși și de la 2,6 la 3,4 la pacienți. Au fost raportate 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 frecvent în faza inițială de tratament, pentru a evidenția o eventuală modificare semnificativă a timpului de protrombină. După ce timpul de protrombină atinge valori stabile, 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 anticoagulante.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Simvacard 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 administrare de simvastatină la gravide. Rareori au fost raportate malformații congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Cu toate acestea, într-o analiză a aproximativ 200 de sarcini urmărite prospectiv, gravidele fiind expuse la simvastatină sau la alt inhibitor al HMG-CoA reductazei înrudit în timpul primului trimestru de sarcină, incidența anomaliilor congenitale a fost comparabilă cu cea estimată la 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 că incidența anomaliilor congenitale la nou-născuții pacienților tratați cu simvastatină sau cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei similar diferă de cea observată la populația generală, tratamentul cu simvastatină al mamei poate reduce concentrația mevalonatului fetal, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, și, uzual, întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemiante în timpul sarcinii, ar trebui să aibă un impact mic asupra riscului de lungă durată asociat hipercolesterolemiei primare. Din aceste motive, Simvacard nu trebuie utilizat la gravide, la femei care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratamentul cu Simvacard 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 săi sunt excretați în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și datorită riscului de apariție a unor reacții adverse grave, femeile tratate cu Simvacard nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele simvastatinei asupra fertilității la om. Simvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani femele sau masculi (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Simvacard nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerare faptul că, în experiența după punerea pe piață, în cazuri rare, s-au raportat amețeli.

### **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, pe termen lung, placebo-controlate, incluzând studiul HPS și studiul 4S în care au fost înrolați 20536 și, respectiv 4444 pacienți (vezi pct. 5.1). Pentru 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 evenimentele adverse enumerate mai jos. Dacă în aceste studii valorile incidenței pentru simvastatină au fost mai mici sau egale cu cele pentru placebo, și au existat evenimente adverse raportate spontan, cu legătură cauzală, aceste evenimente adverse au fost clasificate ca „rare”.

În studiul HPS (vezi pct. 5.1), care a inclus 20536 de pacienți tratați cu simvastatină 40 mg pe 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, în timpul unei perioade medii de 5 ani de studiu. Procentul celor care au încetat tratamentul datorită 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 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 ( $> 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), 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:* amnezie

*Cu frecvență necunoscută:* Miastenia gravis

#### Tulburări oculare:

*Cu frecvență necunoscută:* Miastenie oculară

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

#### Tulburări gastrointestinale

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

#### Tulburări hepatobiliare

*Rare:* hepatită/icter

*Foarte rare:* insuficiență hepatică letală și non-letală

#### Tulburări oculare:

*Rare:* vedere încețoșată, afectarea funcției vizuale

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Rare:* erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie

*Foarte rare:* erupții cutanate lichenoide

#### Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

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

*Foarte rare:* ruptură musculară

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

\* Într-un studiu clinic, miopia a apărut frecvent la pacienții tratați cu 80 mg simvastatină pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu 20 mg pe zi (respectiv 1,0% comparativ cu 0,02%).

\*\* Au existat rapoartări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI), o miopatie autoimună, în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin: slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine; biopsia musculară a arătat miopatie necrotizantă fără semne de inflamație semnificativă; observându-se o îmbunătățire după utilizarea medicamentelor 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, s-a raportat un sindrom probabil de hipersensibilitate, care a inclus unele dintre următoarele tulburări: edem angioneurotic, sindrom asemănător celui din lupus, polimialgie reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, creșterea VSH, artrite și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, hiperemie cutanată tranzitorie, dispnee și stare generală de rău.

### Investigații diagnostice

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

Creșteri ale valorilor HbA1c și ale glicemiei serice à jeun au fost raportate la administrarea de statine, inclusiv simvastatina.

După punerea pe piață, au existat raportări rare de afectare cognitivă (de exemplu pierdere a memoriei, uitare, amnezie, afectarea memoriei, confuzie) asociate utilizării de statine, inclusiv simvastatină. Raportările nu au fost în general grave și au fost reversibile la întreruperea tratamentului cu statine, cu timp variabil de debut al simptomelor (1 zi până la ani) și de rezolvare a simptomelor (mediană de 3 săptămâni).

La unele statine, au fost raportate următoarele reacții adverse:

- Tulburări de somn, inclusiv coșmaruri
- Disfuncții sexuale
- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemie, antecedente de hipertensiune arterială).

### Copii și adolescenți

Într-un studiu de 48 săptămâni care a implicat copiii și adolescenți (băieți Stadiul Tanner II și peste și fete aflate la cel puțin un an post-menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 175), profilul de siguranță și de tolerabilitate pentru grupul tratat cu simvastatină a fost în general similar cu cel pentru grupul tratat cu placebo. Efectele pe termen lung asupra maturizării fizice, intelectuale și sexuale sunt necunoscute. Nu există date suficiente disponibile în prezent, 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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, s-au raportat câteva 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 generale 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: C10AA01

### Mecanism de acțiune

După administrarea orală, simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat la forma activă, beta-hidroxiacidul corespondent, care are o activitate puternică în inhibarea 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 plasmatiche normale, cât și a concentrațiilor plasmatiche crescute de LDL-colesterol. LDL este format dintr-o lipoproteină de densitate foarte mică (VLDL) și este catabolizat predominant prin receptorul LDL de înaltă afinitate. Mecanismul efectului simvastatinei de scădere a concentrațiilor de LDL poate fi datorat atât reducerii concentrației plasmatiche a VLDL-colesterolului (VLDL-C), cât și inducției receptorului LDL, ducând la reducerea cantității produse și la accelerarea catabolizării LDL-colesterolului. Concentrația plasmatică a apolipoproteinei B scade, de asemenea, în mod semnificativ în timpul tratamentului cu simvastatină. În plus, simvastatina determină creșterea moderată a concentrației plasmatiche a HDL-C și reduce concentrația plasmatică a trigliceridelor (TG). Ca rezultat al acestor modificări, scad rapoartele colesterol total/HDL-C și LDL-C/HDL-C.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Riscul crescut de boală cardiacă coronariană (BCC) sau boală cardiacă coronariană preexistentă*

În cadrul studiului Heart Protection Study (HPS), au fost evaluate efectele terapiei cu simvastatină la 20536 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 ani), cu sau fără hiperlipidemie și diagnosticați cu boală cardiacă coronariană, alte boli arteriale ocluzive sau diabet zaharat. În cadrul acestui studiu, 10269 pacienți au fost tratați cu simvastatină 40 mg pe zi și la 10267 pacienți s-a administrat placebo, pentru o perioadă medie de 5 ani. Valoarea inițială a LDL-C a fost sub 116 mg/dl la 6793 dintre pacienți (33%), între 116 mg/dl și 135 mg/dl la 5063 dintre pacienți (25%) și mai mare de 135 mg/dl la 8680 dintre pacienți (42%).

Tratamentul cu simvastatină 40 mg pe zi a redus semnificativ riscul mortalității datorată oricărei cauze 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%];  $p = 0,0005$ ; reducerea riscului absolut = 1,2%). Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește mortalitatea noncardiovasculară. Simvastatina reduce, de asemenea, riscul apariției de evenimente coronariene majore (criteriul final de evaluare fiind compus din infarctele miocardice non-fatale sau decesele datorate 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 sau alte proceduri de revascularizare non-coronariene cu 30% ( $p < 0,0001$ ), respectiv 16% ( $p = 0,006$ ). Simvastatina reduce riscul de accidente cerebrovasculare cu 25% ( $p < 0,0001$ ), fapt ce se poate atribui unei reduceri cu 30% a accidentelor cerebrovasculare 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 membrilor inferioare sau a apariției ulcerărilor 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 periferice sau cerebrovasculare, bărbați și femei, persoane cu vârsta mai mică sau mai mare de 70 de ani la data includerii în studiu, în prezența sau absența hipertensiunii arteriale și, în mod special, la cei cu valori ale LDL-colesterolului sub 3,0 mmol/l, la data includerii în studiu.



În studiul scandinav privind supraviețuirea în cazul administrării simvastatinei ( Scandinavian Simvastatin Survival Study ( 4S)), efectul terapiei cu simvastatină asupra mortalității totale a fost evaluat la 4444 pacienți cu BCC cu o valoare inițială a colesterolului total de 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). În acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, pacienții diagnosticați cu angină sau cu infarct miocardic (IM) în antecedente au urmat un regim alimentar, au primit o îngrijire standard și li s-a administrat fie simvastatină 20-40 mg pe 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% (reducerea riscului absolut = 3,3%). Riscul de deces datorat BCC a fost redus cu 42% (reducerea riscului absolut = 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, nefatale) cu 34%. În plus, simvastatina a redus semnificativ riscul evenimentelor cerebrovasculare fatale și non-fatale (accidente cerebrovasculare 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 eficacității reducerilor suplimentare ale colesterolului și homocisteinei ( Study of the 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 BCC fatală, IM 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, ÎI 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 studiile 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 47%. În studiile în care au fost incluși pacienți cu hiperlipidemie combinată (mixtă), tratați cu simvastatină 40 mg și 80 mg, reducerile mediane ale valorilor trigliceridelor au fost de 28, respectiv de 33% (placebo: 2%), și creșterile medii ale valorilor HDL-C au fost de 13, respectiv de 16% (placebo: 3%).

#### *Copii și adolescenți*

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 175 pacienți (99 băieți Stadiul Tanner II și peste și 76 fete cu cel puțin un an post-menarhă) cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (varsta medie de 14.1 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe) au fost randomizați pentru simvastatină sau placebo timp de 24 săptămâni (studiu de bază). Includerea în studiu a necesitat un nivel de bază a LDL colesterol între 160 și 400 mg/dl și cel puțin un părinte cu un nivel de LDL colesterol >189 mg/dl. Doza de simvastatină (o dată pe zi, seara) a fost de 10 mg pentru primele 8 săptămâni, 20 mg pentru următoarele 8 săptămâni și, ulterior, 40 mg. După 24 de săptămâni, 144 pacienți au fost aleși să continue tratamentul și au primit 40 mg simvastatină sau placebo.

Simvastatina a scăzut în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL colesterol, TG și Apo B. Rezultatele provenite din extensia la 48 de săptămâni au fost comparabile cu cele observate în studiul de bază. După 24 de săptămâni de tratament, valoarea medie LDL colesterol atinsă a fost 124,9 mg/dl (interval: 64,0 - 289,0 mg/dl) în grupul de 40 mg simvastatină, comparativ cu 207,8 mg/dl (interval: 128,0 - 334,0 mg/dl) în grupul la care s-a administrat placebo.

După 24 de săptămâni de tratament cu simvastatină (cu doze crescute de la 10, 20 și până la 40 mg pe zi la intervale de 8 săptămâni), simvastatina a scăzut valorile medii ale LDL colesterol cu 36,8% (placebo: 1,1% creștere față de valoarea inițială), Apo B cu 32,4% (placebo: 0,5%), și valorile

mediane ale TG cu 7,9% (placebo: 3,2%) și a crescut concentrațiile plasmatice medii de HDL colesterol cu 8,3% (placebo: 3,6%). Beneficiile pe termen lung ale simvastatinei asupra evenimentelor cardiovasculare la copii cu HFhe sunt necunoscute.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Simvastatina este o lactonă inactivă, care este rapid hidrolizată *in vivo* la beta-hidroxiacidul corespunzător, un inhibitor puternic al HMG-CoA reductazei. Hidroliza are loc în principal în ficat; viteza hidrolizei în plasma umană este foarte mică.

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

### Absorbție

La om, simvastatina este bine absorbită și suferă metabolizare marcată la primul 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 beta-hidroxiacidului în circulația sistemică mai mică de 5% din doză. Concentrațiile plasmatice maxime ale inhibitorilor activi sunt atinse după aproximativ 1-2 ore de la administrarea simvastatinei. Consumul concomitent de alimente nu afectează absorbția.

Farmacocinetica administrării de doze unice și multiple de simvastatină a arătat că medicamentul nu se acumulează după administrarea unor doze multiple.

### 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 beta-hidroxiacidul și alți patru metaboliți activi. La om, după administrarea orală de simvastatină radiomarcată, 13% din radioactivitate a fost excretată în urină și 60% în materiile fecale, în decurs de 96 de 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 beta-hidroxiacid, 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.

Acidul simvastatinic este transportat activ în hepatocite de transportorul POTA1B1.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Polimorfism SLCO1B1*

Purtătorii genelor alele SLCO1B1 c.521T>C au o activitate a POTA1B1 mai scăzută. Expunerea medie (ASC) la metabolitul activ principal, acid simvastatinic este de 120% la purtătorii heterozigoți (CT) ai alelei C și 221% la purtătorii homozigoți (CC) față de pacienții care au cel mai frecvent întâlnit genotip (TT). Frecvența apariției alelei C este de 18% în populația europeană, iar frecvența genotipului homozigot CC este de 1,5%. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există risc de creștere a expunerii la acidul simvastatinic, care poate să ducă la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct 4.4).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale farmacologice efectuate la animale, privind evaluarea farmacodinamiei, 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**

Simvacard 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Lactoză anhidră

Amidon pregelatinizat

Talc

Celuloză microcristalină

Butilhidroxianisol

Stearat de magneziu

*Film*

Hidroxipropilceluloză

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Simvacard 10 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Simvacard 20 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Simvacard 40 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.  
U. kabelovny 130, 102 37 Praga 10 Dolni Mecholupy  
Republica Cehă

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Simvacard 10 mg comprimate filmate: 1757/2009/01  
Simvacard 20 mg comprimate filmate: 1758/2009/01-02  
Simvacard 40 mg comprimate filmate: 1759/2009/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare-Iunie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023  
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.