

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Simvacard 10
Simvacard 20
Simvacard 40
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Simvacard 10: jedna tableta obsahuje 10 mg simvastatínu.
Simvacard 20: jedna tableta obsahuje 20 mg simvastatínu.
Simvacard 40: jedna tableta obsahuje 40 mg simvastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Simvacard 10: jedna tableta obsahuje 70,7 mg laktózy.
Simvacard 20: jedna tableta obsahuje 149 mg laktózy.
Simvacard 40: jedna tableta obsahuje 298 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Simvacard 10 – biele oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a značením „SVT 10“ na jednej strane.
Simvacard 20 – biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane a značením „SVT 20“ na rovnakej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.
Simvacard 40 – biele oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a značením „SVT 40“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Liečba primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie, ako doplnok diéty, keď je odpoveď na diétu a iné nefarmakologické opatrenia (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti) nedostatočná.

Liečba homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (HoFH) ako doplnok diéty a inej liečby znižujúcej lipidy (napr. LDL aferézy), alebo ak takáto liečba nie je vhodná.

Kardiovaskulárna prevencia

Redukcia kardiovaskulárnej mortality a morbidity u pacientov s manifestným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s diabetom mellitus, buď s normálnymi alebo zvýšenými hladinami cholesterolu, ako doplnok ku korekcii iných rizikových faktorov a k inej kardioprotektívnej liečbe (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rozsah dávkovania je 5 – 80 mg/deň podávaných perorálne v jednej dávke večer. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú byť urobené v intervaloch nie kratších ako 4 týždne, do maximálnej dávky 80 mg/deň podávaných v jednej dávke večer. Dávka 80 mg sa odporúča iba u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli liečebné ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínos preváži možné riziká (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hypercholesterolémia

Pacient má byť nastavený na štandardnú diétu znižujúcu cholesterol a počas liečby Simvacardom má v tejto diéte pokračovať. Zvyčajná počiatočná dávka je 10 – 20 mg/deň podávaných v jednej dávke večer. U pacientov, u ktorých sa vyžaduje výrazné zníženie LDL-C (viac ako 45 %) sa môže začať s dávkou 20 – 40 mg/deň podávaných v jednej dávke večer. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa urobiť tak, ako je uvedené vyššie.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Na základe výsledkov kontrolovanej klinickej štúdie je odporúčaná počiatočná dávka simvastatínu 40 mg/deň večer. U týchto pacientov sa má Simvacard použiť ako doplnok k inej liečbe znižujúcej lipidy (napr. LDL aferéza), alebo ak takáto liečba nie je k dispozícii.

U pacientov užívajúcich lomitapid súbežne so Simvacardom nesmie dávka Simvacardu prekročiť 40 mg/deň (pozri časti 4.3, 4.4. a 4.5).

Kardiovaskulárna prevencia

U pacientov s vysokým rizikom vzniku koronárnej choroby srdca (KCHS, s hyperlipidémiou alebo bez hyperlipidémie) je zvyčajná dávka simvastatínu 20 až 40 mg/deň podávaná v jednej dávke večer. Medikamentózna liečba sa môže začať súbežne s diétou a cvičením. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa urobiť tak, ako je uvedené vyššie.

Súbežná liečba

Simvastatín je účinný sám alebo v kombinácii s adsorbentmi žľových kyselín. Dávku treba podať buď > 2 hodiny pred alebo > 4 hodiny po podaní adsorbenta žľových kyselín.

U pacientov, ktorí užívajú simvastatín súbežne s fibrátmi inými ako gemfibrozil (pozri časť 4.3) alebo fenofibrát, nemá dávka simvastatínu presiahnuť 10 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne so simvastatínom užívajú amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem alebo lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir, nemá dávka simvastatínu prekročiť 20 mg/deň. (Pozri časti 4.4 a 4.5)

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je nutné dávky nad 10 mg/deň starostlivo zvážiť a ak sa považujú za potrebné, podávať ich s opatrnosťou.

Staršie osoby

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospievajúcich (vo veku 10 – 17 rokov)

U detí a dospievajúcich (chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššie a dievčatá minimálne jeden rok po menarche, vo veku 10 – 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je odporúčaná zvyčajná počiatočná dávka 10 mg raz denne večer. Pred nasadením liečby simvastatínom majú deti a dospievajúci držať štandardnú diétu znižujúcu cholesterol. V tejto diéte sa má počas liečby simvastatínom pokračovať.

Odporúčaný rozsah dávkovania je 10 – 40 mg/deň, maximálna odporúčaná dávka je 40 mg/deň. Dávky majú byť individualizované podľa odporúčaného cieľa liečby, ako sa odporúča v pediatrických liečebných odporúčaníach (pozri časti 4.4 a 5.1). Úpravy sa majú robiť v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch.

Skúsenosti so simvastatínom u predpubertálnych detí sú obmedzené.

Spôsob podávania

Simvacard sa podáva perorálne. Simvacard sa môže podávať v jednej dávke večer.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne ochorenie pečene alebo nevysvetlené pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4. 6).
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) (napr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistát) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie gemfibrozilu, cyklosporínu alebo danazolu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie lomitapidu s dávkami simvastatínu > 40 mg u pacientov s HoFH (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/Rabdomyolýza

Simvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, spôsobuje niekedy myopatiu prejavujúcu sa svalovou bolesťou, citlivosťou alebo slabosťou so zvýšením kreatínkinázy (CK) na viac ako 10-násobok hornej hranice normy (HHN). Myopatia môže mať niekedy formu rabdomyolýzy so sekundárnym akútnym renálnym zlyhaním v dôsledku myoglobínúrie alebo bez neho a veľmi zriedkavo sa vyskytli úmrtia. Riziko myopatie je zvýšené pri vysokých hladinách inhibičnej aktivity na HMG-CoA-reduktázu v plazme (t.j. zvýšené hladiny simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme), ktoré môžu byť čiastočne spôsobené interakciou liekov, ktoré zasahujú do metabolizmu a/alebo transportných procesov simvastatínu (pozri časť 4.5).

Tak ako pri ostatných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, riziko myopatie/rabdomyolýzy závisí od dávky. Z databázy klinického skúšania, kde bolo simvastatínom liečených 41 413 pacientov a z toho 24 747 pacientov (približne 60 %) bolo zaradených do štúdií s mediánom sledovania počas minimálne 4 rokov vyplýva, že incidencia myopatie bola približne 0,03 % pri dávke 20 mg/deň, 0,08 % pri dávke 40 mg/deň a 0,61 % pri dávke 80 mg/deň. V týchto skúšaniach boli pacienti starostlivo monitorovaní a z ich liečby boli vylúčené niektoré interagujúce lieky.

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s infarktom myokardu v anamnéze liečení simvastatínom 80 mg/deň (medián sledovania 6,7 rokov), bola incidencia myopatie približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s dávkou 20 mg/deň. Približne polovica týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roka liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roka liečby bola približne 0,1 %. (Pozri časti 4.8 a 5.1.)

Riziko myopatie je väčšie u pacientov užívajúcich 80 mg simvastatínu v porovnaní s ostatnými liečbami, ktorých základom je statín s podobnou účinnosťou na zníženie hladiny LDL-C. 80-mg dávka simvastatínu sa má preto použiť len u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou a s vysokým rizikom pre vznik kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli svoje terapeutické ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad možnými rizikami. U pacientov užívajúcich 80 mg simvastatínu, u ktorých je potrebné použiť interagujúce liečivo, sa má použiť nižšia dávka simvastatínu alebo alternatívny režim, ktorého základom je statín s menším potenciálom pre liekové interakcie (pozri nižšie Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinennej liekovými interakciami a časti 4.2, 4.3 a 4.5).

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia liečení simvastatínom 40 mg/deň (medián sledovania 3,9 rokov), bola incidencia myopatie približne 0,05 % u pacientov, ktorí neboli čínskeho pôvodu (n = 7 367) v porovnaní s 0,24 % u pacientov čínskeho pôvodu (n = 5 468). Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, pri predpisovaní simvastatínu ázijským pacientom je potrebná opatrnosť a má sa použiť najnižšia potrebná dávka.

Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Simvacard sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Znížená funkcia transportných proteínov

Znížená funkcia pečeneových OATP transportných proteínov môže zvyšovať systémovú expozíciu simvastatínu a zvyšovať riziko myopatie a rabdomyolýzy. Zníženie ich funkcie sa môže vyskytovať ako dôsledok inhibície interagujúcimi liekmi (napr. cyklosporín) alebo u pacientov, ktorí sú nositeľmi genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, ktorí sú nositeľmi alely génu SLCO1B1 (c.521T>C) kódujúcej menej aktívny OATP1B1 proteín, majú zvýšenú systémovú expozíciu simvastatínu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užívaním vysokých dávok simvastatínu (80 mg) je vo všeobecnosti bez genetického testovania asi 1 %. Na základe výsledkov skúšania SEARCH majú homozygotní nositelia alely C (tiež nazývaní CC), ktorí sú liečení 80 mg simvastatínu, v priebehu jedného roka liečby riziko vzniku myopatie 15 %, zatiaľ čo u heterozygotných nositeľov alely C (CT) je riziko 1,5 %. U pacientov, ktorí majú najčastejší genotyp (TT) je zodpovedajúce riziko 0,3 % (pozri časť 5.2). Tam, kde je to možné, sa má ako súčasť hodnotenia prínosu a rizika pred predpísaním simvastatínu v dávke 80 mg u jednotlivých pacientov zvážiť genotypizácia na prítomnosť alely C a vyhnúť sa vysokým dávkam u tých pacientov, u ktorých sa zistilo, že sú nositeľmi genotypu CC. Absencia tohto génu pri genotypizácii však nevylučuje možnosť výskytu myopatie.

Meranie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá merať po namáhavom cvičení alebo ak je prítomná akákoľvek možná alternatívna príčina zvýšenia CK, pretože to sťažuje interpretáciu hodnoty. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), hladiny sa majú znovu zmerať po 5 až 7 dňoch, aby sa výsledky potvrdili.

Pred liečbou

Všetci pacienti, u ktorých sa začína liečba simvastatínom alebo u ktorých sa dávka simvastatínu zvýšila, musia byť informovaní o riziku myopatie a upozornení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Kvôli stanoveniu základnej referenčnej hodnoty sa má hladina CK merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- Starší pacienti (vek $\geq$ 65 rokov)
- Ženské pohlavie
- Porucha funkcie obličiek
- Nekomrovaná hypotyreóza
- Dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- Muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze
- Závislosť od alkoholu.

V takýchto prípadoch je nutné zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie. Ak pacient v minulosti mal poruchu svalstva pri liečbe fibrátom alebo statínom,

liečba iným liečivom tejto skupiny sa môže začať jedine s maximálnou opatrnosťou. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (viac ako 5-násobok HHN), liečba sa nesmie začať.

Počas liečby

Ak sa počas liečby statínom vyskytne u pacienta svalová bolesť, slabosť alebo kŕče, je potrebné zmerať hladiny CK. Ak sú namerané hladiny pri absencii namáhavého cvičenia významne zvýšené (viac ako 5-násobok HHN), liečba sa má prerušiť. Ak sú svalové symptómy ťažké a spôsobujú každodenný diskomfort, a to aj v prípade, keď sú hladiny CK nižšie ako je 5-násobok HHN, treba zvážiť prerušenie liečby. Ak je podozrenie na myopatiu z akéhokoľvek iného dôvodu, liečba sa má prerušiť.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Ak symptómy pominú a hladiny CK sa vrátia do normálu, potom je možné uvažovať znovu o začatí liečby týmto statínom alebo o začatí liečby alternatívnym statínom v najnižšej dávke a pri starostlivom sledovaní pacienta.

U pacientov nastavených na dávku 80 mg sa pozorovala vyššia miera myopatie (pozri časť 5.1). Odporúčajú sa pravidelné merania CK, keďže môžu pomôcť identifikovať subklinické príznaky myopatie. Neexistuje však záruka, že takýmto sledovaním sa predíde myopatii.

Liečba simvastatínom sa má dočasne vysadiť niekoľko dní pred väčšou plánovanou operáciou a v prípade vážnejšieho stavu vyžadujúceho lekársku alebo chirurgickú starostlivosť.

Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinennej liekovými interakciami (pozri tiež časť 4.5)

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je signifikantne zvýšené súbežným užívaním simvastatínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, nefazodónom, liekmi obsahujúcimi kobicistát), ako aj gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom. Použitie týchto liekov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je tiež zvýšené súbežným užívaním amiodarónu, amlodipínu, verapamilu alebo diltiazemu s určitými dávkami simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5). Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy môže byť zvýšené súbežným podávaním kyseliny fusidovej so statínmi (pozri časť 4.5). U pacientov s HoFH sa môže toto riziko zvýšiť súbežným užívaním simvastatínu s lomitapidom.

Z vyššie uvedených dôvodov týkajúcich sa inhibítorov CYP3A4, je použitie simvastatínu súbežne s itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistát kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, počas trvania tejto liečby musí byť liečba simvastatínom pozastavená (a má sa zvážiť použitie alternatívneho statínu). Okrem toho je potrebná zvýšená opatrnosť pri kombinovaní simvastatínu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom a diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.5). Súbežnej konzumácii grapefruitového džúsu a simvastatínu sa treba vyhnúť.

Užívanie simvastatínu s gemfibrozilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pre zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy dávka simvastatínu nesmie prekročiť 10 mg denne u pacientov, ktorí užívajú simvastatín s inými fibrátmi, okrem fenofibrátu. (Pozri časti 4.2 a 4.5.)

Opatrnosť je potrebná pri podávaní fenofibrátu so simvastatínom, pretože každé z liečiv môže spôsobiť myopatiu keď sa podáva samostatne.

Simvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je systémové použitie kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa má počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušiť. U pacientov súbežne užívajúcich kyselinu fusidovú a statíny boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti. Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá systémová liečba kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, sa má súbežné podávanie simvastatínu a kyseliny fusidovej posúdiť individuálne pod starostlivým lekársym dohľadom.

Kombinovanému užívaniu simvastatínu v dávkach vyšších ako 20 mg denne s amiodarónom, amlodipínom, verapamilom alebo diltiazemom sa treba vyhnúť. U pacientov s HoFH sa treba vyhnúť kombinovanému užívaniu simvastatínu v dávkach vyšších ako 40 mg denne s lomitapidom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

U pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne so simvastatínom, najmä vyššími dávkami simvastatínu, sa môže vyskytovať zvýšené riziko myopatie. Pri súbežnom podávaní simvastatínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 2 – 5-násobne) môže byť potrebná úprava dávky simvastatínu. Pre určité stredne silné inhibítory CYP3A4, napr. diltiazem, sa odporúča maximálna dávka 20 mg simvastatínu (pozri časť 4.2).

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir) môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zvážiť úprava dávky simvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súbežné podávanie elbasviru a grazopreviru so simvastatínom sa neskúmalo, dávka simvastatínu však nemá u pacientov súbežne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir presiahnuť 20 mg denne (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie inhibítorov HMG-CoA-reduktázy s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň), bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy, pričom každé z liečiv môže spôsobovať myopatiu, keď sa podáva samostatne.

V klinickom skúšaní (medián sledovania 3,9 rokov) zahŕňajúcom pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí mali dostatočne kontrolované hladiny LDL-C simvastatínom 40 mg/deň s ezetimibom 10 mg alebo bez neho, nemalo pridanie kyseliny nikotínovej v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) žiadny dodatočný prínos na kardiovaskulárny výsledok. Preto, lekári zvažujúci kombinovanú liečbu simvastatínom a kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) alebo liekmi obsahujúcimi kyselinu nikotínovú majú starostlivo zvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov starostlivo sledovať akékoľvek znaky a príznaky svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, obzvlášť počas prvých mesiacov liečby a pri zvýšení dávky jedného z liekov.

V tomto skúšaní bola navyše incidencia myopatie približne 0,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10/40 mg v porovnaní s 1,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10/40 mg súbežne s kyselinou nikotínovou/laropiprantom 2 000 mg/40 mg s riadeným uvoľňovaním. Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, z dôvodu, že výskyt myopatie je vyšší u čínskych pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú čínskeho pôvodu, sa súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) neodporúča u ázijských pacientov.

Acipimox je štrukturálne podobný kyseline nikotínovej. Hoci acipimox nebol skúmaný, riziko toxických účinkov na svalstvo môže byť podobné kyseline nikotínovej.

Daptomycín

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a daptomycínu sa hlásili prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy. Pri predpisovaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy s

daptomycínom je potrebná opatrnosť, pretože každé z liečiv môže spôsobiť myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, keď sa podáva samostatne. U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby simvastatínom, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko. Ďalšie informácie o tejto mozgnej interakcii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a ďalšie pokyny týkajúce sa monitorovania nájdete v informácii o predpisovaní daptomycínu. (Pozri časť 4.5.)

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách došlo u niekoľkých dospelých pacientov, ktorí dostávali simvastatín k pretrvávajúcemu zvýšeniu sérových transamináz (na viac ako 3-násobok HHN). Keď bolo podávanie simvastatínu u týchto pacientov prerušené alebo ukončené, hladiny transamináz zvyčajne pomaly klesli na úroveň pred liečbou.

U všetkých pacientov sa odporúča urobiť funkčné vyšetrenie pečene pred začiatkom liečby a následne, keď je to klinicky indikované. Pacientom, u ktorých bola vytitrovaná dávka na 80 mg sa má urobiť dodatočný test pred titráciou, 3 mesiace po vytitrovaní dávky na 80 mg a následne periodicky (napr. polročne) počas prvého roku liečby. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých došlo k zvýšeniu hladín sérových transamináz. U týchto pacientov sa majú vyšetrenia čo najskôr zopakovať a potom robiť častejšie. Ak hladiny transamináz prejavujú známky progresie, najmä ak vystúpia na trojnásobok HHN a na tejto úrovni pretrvávajú, simvastatín treba vysadiť. Majte na pamäti, že ALT sa môže vyplavovať zo svalu, preto zvyšovanie hladiny ALT s CK môže poukazovať na myopatiu (pozri vyššie Myopatia/Rabdomyolýza).

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich statíny vrátane simvastatínu zaznamenané zriedkavé hlásenia fatálneho a nefatálneho hepatálneho zlyhania. Ak sa počas liečby simvastatínom vyskytne závažné poškodenie pečene s klinickými príznakmi a/alebo hyperbilirubinémia alebo žltáčka, liečbu ihneď prerušte. Ak sa nezistí iná etiológia, liečbu simvastatínom znova nezačínajte.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu.

Rovnako ako u iných liečiv znižujúcich lipidy, bolo po liečbe simvastatínom hlásené mierne zvýšenie sérových transamináz (menej ako trojnásobok HHN). Tieto zmeny sa objavili čoskoro po začatí liečby simvastatínom, boli často prechodné, neboli sprevádzané žiadnymi príznakmi a nevyžadovali prerušenie liečby.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, vrátane simvastatínu, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie, horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu ochorenia statínmi.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospelých (vo veku 10 – 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť simvastatínu u pacientov vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotili v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelých chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a u dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarche. Pacienti liečení simvastatínom mali profil nežiaducich účinkov vo všeobecnosti podobný profilu u pacientov užívajúcich placebo. **Dávky vyššie ako 40 mg neboli v tejto populácii skúšané.** V tejto limitovanej

kontrolovanej štúdií sa vo všeobecnosti nezaznamenal žiadny detegovateľný účinok na rast alebo sexuálne dozrievanie u dospievajúcich chlapcov alebo dievčat, alebo akýkoľvek účinok na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1). Dospievajúcim dievčatám sa majú počas liečby simvastatínom odporučiť vhodné antikoncepčné metódy (pozri časti 4.3 a 4.6). U pacientov vo veku < 18 rokov sa účinnosť a bezpečnosť neštudovali počas období liečby s trvaním > 48 týždňov a dlhodobé vplyvy na fyzické, intelektuálne a sexuálne dozrievanie nie sú známe. Simvastatín sa neštudoval u pacientov mladších ako 10 rokov, ani u predpubertálnych detí a dievčat, ktoré ešte nemali menarché.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

K potenciálnym interakciám s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy môžu prispievať viaceré mechanizmy. Lieky alebo rastlinné prípravky, ktoré inhibujú určité enzýmy (napr. CYP3A4) a/alebo transportné procesy (napr. OATP1B), môžu zvyšovať koncentrácie simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme a môžu viesť k zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

Pre ďalšie informácie ohľadne možných interakcií so simvastatínom a/alebo možnom vplyve na zmeny enzýmov alebo transportných proteínov a možných úpravách dávky a liečebných režimov si pozrite informácie o predpisovaní všetkých súbežne užívaných liekov.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie s liekmi znižujúcimi lipidy, ktoré môžu spôsobiť myopatiu keď sa podávajú samostatne. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy je zvýšené počas súbežného podávania s fibrátmi. Okrem toho existuje farmakokinetická interakcia s gemfibrozilom, ktorá vedie k zvýšeniu plazmatických hladín simvastatínu (pozri nižšie *Farmakokinetické interakcie* a časti 4.3 a 4.4). Neexistuje dôkaz o tom, že by riziko myopatie presiahlo súčet individuálnych rizík jednotlivých liečiv, keď sa simvastatín podáva súbežne s fenofibrátom. Pre iné fibráty nie sú k dispozícii adekvátne farmakovigilančné a farmakokinetické údaje.

Súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Preskripčné odporúčania pre interagujúce látky sú zosumarizované v tabuľke nižšie (ďalšie detaily sú uvedené v texte, pozri tiež časti 4.2, 4.3 a 4.4).

**Liekové interakcie spojené so zvýšeným
rizikom myopatie/rabdomyolýzy**

Interagujúce látky	Preskripčné odporúčania
<i>Silné inhibítory CYP3A4, napr.:</i> itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón, kobicistát cyklosporín, danazol, gemfibrozil	Kontraindikované so simvastatínom.
iné fibráty (okrem fenofibrátu)	Neprekročiť 10 mg simvastatínu denne.
kyselina fusidová	Neodporúča sa so simvastatínom.
kyselina nikotínová (≥ 1 g/deň)	Neodporúča sa so simvastatínom u ázijských pacientov.
amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem elbasvir grazoprevir	Neprekročiť 20 mg simvastatínu denne.
lomitapid	U pacientov s HoFH neprekročiť 40 mg simvastatínu denne.
daptomycín	U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby simvastatínom, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko (pozri časť 4.4).
tikagrelor	Dávky simvastatínu vyššie ako 40 mg denne sa neodporúčajú.
grapefruitový džús	Vyhnuť sa konzumácii grapefruitového džúsu, keď sa užíva simvastatín.

Účinky iných liečiv na simvastatín

Interakcie s inhibítormi CYP3A4

Simvastatín je substrát cytochrómu P450 3A4. Silné inhibítory cytochrómu P450 3A4 zvyšujú riziko myopatie a rabdomyolýzy zvýšením koncentrácie inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy v plazme počas terapie simvastatínom. K týmto inhibítormi patrí itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistát. Súbežné podávanie itrakonazolu viedlo k viac ako 10-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseline simvastatínovej (aktívny β -hydroxykyselinový metabolit). Telitromycín vyvolal 11-násobné zvýšenie v expozícii kyseline simvastatínovej.

Kombinácia s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistát ako aj s gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom je kontraindikovaná. (pozri časť 4.3). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 (látky zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, liečba simvastatínom musí byť počas trvania tejto liečby pozastavená (a má sa zvážiť použitie alternatívneho

statínu). Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní simvastatínu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom alebo diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Flukonazol

V súvislosti so súbežným podávaním simvastatínu a flukonazolu boli hlásené zriedkavé prípady rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Riziko myopatie/rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní cyklosporínu so simvastatínom; preto je užívanie s cyklosporínom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). Hoci mechanizmus účinku nie je celkom objasnený, ukázalo sa, že cyklosporín zvyšuje AUC inhibítorov HMG-CoA-reduktázy. K zvýšeniu hodnoty AUC kyseliny simvastatínovej dochádza pravdepodobne čiastočne v dôsledku inhibície CYP3A4 a/alebo OATP1B1.

Danazol

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní danazolu so simvastatínom; preto je užívanie s danazolom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatínovej 1,9-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície glukuronidačnej dráhy a/alebo OATP1B1 (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné podávanie s gemfibrozilom je kontraindikované.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Súbežné podávanie tejto kombinácie môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám oboch látok. Ak je liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba simvastatínom sa má pozastaviť počas liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

Amiodarón

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní amiodarónu so simvastatínom (pozri časť 4.4). V klinickej štúdii bola myopatia hlásená u 6 % pacientov, ktorí dostávali simvastatín 80 mg a amiodarón. U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu amiodarónom nemá preto dávka simvastatínu prekročiť 20 mg denne.

Blokátory kalciového kanála

• *Verapamil*

Súbežným podávaním verapamilu so simvastatínom 40 mg alebo 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii viedlo súbežné podávanie s verapamilom k 2,3-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseliny simvastatínovej pravdepodobne čiastočne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto dávka simvastatínu nemá prekročiť 20 mg denne u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu verapamilom.

• *Diltiazem*

Súbežným podávaním diltiazemu so simvastatínom 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii spôsobilo súbežné podávanie s diltiazemom 2,7-násobné zvýšenie v expozícii kyseliny simvastatínovej, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto dávka simvastatínu nemá prekročiť 20 mg denne u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu diltiazemom..

• *Amlodipín*

Pacienti liečení amlodipínom súbežne so simvastatínom majú zvýšené riziko myopatie. Vo farmakokinetickej štúdii spôsobilo súbežné podávanie amlodipínu 1,6-násobné zvýšenie v expozícii kyseline simvastatínovej. Preto dávka simvastatínu nemá prekročiť 20 mg denne u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu amlodipínom.

Lomitapid

Pri súbežnom podávaní lomitapidu so simvastatínom môže byť zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časti 4.3 a 4.4). Preto u pacientov s HoFH pri súbežnej liečbe s lomitapidom nesmie dávka simvastatínu prekročiť 40 mg denne.

Stredne silné inhibítory CYP3A4

Pacienti užívajúci iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne so simvastatínom, najmä vyššími dávkami simvastatínu, môžu mať zvýšené riziko myopatie (pozri časť 4.4).

Inhibítory transportného proteínu OATP1B1

Kyselina simvastatínová je substrátom transportného proteínu OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi transportného proteínu OATP1B1 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám kyseliny simvastatínovej a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibítory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP, vrátane liekov obsahujúcich elbasvir alebo grazoprevir, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Niacín (kyselina nikotínová)

Súbežné podávanie simvastatínu s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy. Vo farmakokinetickej štúdii malo súbežné podanie jednotlivej dávky 2 g kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním so simvastatínom v dávke 20 mg za následok mierne zvýšenie AUC simvastatínu a kyseliny simvastatínovej a $C_{\max}$ plazmatických koncentrácií kyseliny simvastatínovej.

Tikagrelor

Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom zvýšilo $C_{\max}$ simvastatínu o 81 % a AUC simvastatínu o 56 % a zvýšilo $C_{\max}$ kyseliny simvastatínovej o 64 % a AUC kyseliny simvastatínovej o 52 %, pričom niektoré individuálne zvýšenia boli 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru s dávkami simvastatínu presahujúcimi 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie súvisiace so simvastatínom a malo by sa zvážiť oproti možným prínosom. Simvastatín nemal žiadny vplyv na plazmatické hladiny tikagreloru. Súbežné užívanie tikagreloru s dávkami simvastatínu vyššími ako 40 mg sa neodporúča.

Grapefruitový džús

Grapefruitový džús inhibuje cytochróm P450 3A4. Súbežné požitie veľkého množstva (viac ako 1 liter denne) grapefruitového džúsu a simvastatínu viedlo k 7-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseline simvastatínovej. Konzumácia 240 ml grapefruitového džúsu ráno a užitie simvastatínu večer viedlo tiež k 1,9-násobnému zvýšeniu. Preto sa treba konzumácii grapefruitového džúsu počas liečby simvastatínom vyhnúť.

Kolchicín

Pri súbežnom podávaní kolchicínu a simvastatínu sa vyskytli hlásenia myopatie a rabdomyolýzy u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Odporúča sa, aby boli pacienti užívajúci takúto kombináciu pozorne klinicky sledovaní.

Daptomycín

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín) a daptomycínu sa môže zvýšiť riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Rifampicín

Pretože rifampicín je silný induktor CYP3A4, u pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu rifampicínom (napr. liečba tuberkulózy) môže dôjsť k strate účinnosti simvastatínu. Vo farmakokinetickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov bola plocha pod krivkou plazmatickej

koncentrácie (AUC) pre kyselinu simvastatínovú pri súbežnom podávaní s rifampicínom znížená o 93 %.

Účinky simvastatínu na farmakokinetiku iných liekov

Simvastatín nemá inhibičný účinok na cytochróm P450 3A4. Preto sa neočakáva, že simvastatín ovplyvní plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných cytochrómom P450 3A4.

Perorálne antikoagulanciá

V dvoch klinických štúdiách, jednej u zdravých dobrovoľníkov a druhej u pacientov s hypercholesterolémiou, simvastatín v dávke 20 – 40 mg/deň mierne potencoval účinok kumarínových antikoagulancií: protrombínový čas vyjadrený medzinárodným normalizovaným pomerom (International Normalized Ratio, INR) sa zvýšil z východiskovej hodnoty 1,7 na 1,8 v štúdiu u dobrovoľníkov a z 2,6 na 3,4 v štúdiu u pacientov. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady zvýšenia INR. U pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa má protrombínový čas stanoviť pred začatím liečby simvastatínom a potom dostatočne často na začiatku liečby, aby bolo isté, že nedochádza k významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulanciami. Ak sa dávkovanie simvastatínu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanciá, nebola liečba simvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Simvacard je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. Žiadne kontrolované klinické skúšania so simvastatínom sa u gravidných žien neuskutočnili. Zriedkavo boli hlásené kongenitálne anomálie po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. V analýze približne 200 prospektívne sledovaných gravidít exponovaných počas prvého trimestra simvastatínu alebo inému blízko príbuznému inhibítoru HMG-CoA-reduktázy, bola však incidencia kongenitálnych anomálií porovnateľná s incidenciou v bežnej populácii. Tento počet gravidít bol štatisticky dostatočný na vylúčenie 2,5-násobného alebo väčšieho nárastu kongenitálnych anomálií nad incidenciu v celkovej populácii.

Hoci nie je žiaden dôkaz, že sa incidencia kongenitálnych anomálií u potomkov pacientok užívajúcich simvastatín alebo iný blízko príbuzný inhibítor HMG-CoA-reduktázy líši od incidence pozorovanej v celkovej populácii, liečba budúcich matiek simvastatínom môže u plodu znížiť hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a štandardné prerušenie užívania liekov znižujúcich lipidy počas gravidity by malo mať len malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou. Preto sa Simvacard nesmie podávať ženám, ktoré sú tehotné, pokúšajú sa otehotnieť alebo predpokladajú, že sú tehotné. Liečba Simvacardom má byť prerušená počas trvania gravidity, alebo kým sa gravidita nevylúči (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa simvastatín alebo jeho metabolity vylučujú u človeka do ľudského mlieka. Pretože sa do ľudského mlieka vylučuje mnoho liekov a kvôli možným vážnym nežiaducim reakciám, ženy užívajúce Simvacard nesmú svoje deti dojčiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinického skúšania účinkov simvastatínu na fertilitu u ľudí. Simvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Simvastatín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba však brať do úvahy, že po uvedení lieku na trh bol zriedkavo hlásený závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie nasledujúcich nežiaducich udalostí, ktoré boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh sú rozdelené na základe stanovenia ich incidencie vo veľkých, dlhotrvajúcich, placebom kontrolovaných klinických skúšaní vrátane HPS s 20 536 pacientmi a 4S s 4 444 pacientmi (pozri časť 5.1). V HPS boli zaznamenávané iba závažné nežiaduce udalosti, ako aj myalgia, zvýšené hladiny sérových transamináz a CK. V 4S boli zaznamenávané všetky nižšie uvedené nežiaduce udalosti. Ak bola v týchto skúšaní incidencia pri simvastatíne nižšia alebo podobná ako pri placebe a podobné spontánne hlásené udalosti boli v primeranom kauzálnom vzťahu, tieto nežiaduce udalosti sú klasifikované ako „zriedkavé“.

V skúšaní HPS (pozri časť 5.1), kde bolo zaradených 20 536 pacientov liečených simvastatínom v dávke 40mg/deň (n = 10 269) alebo placebom (n = 10 267) bezpečnostné profily boli porovnateľné medzi pacientmi liečenými simvastatínom a pacientmi užívajúcimi placebo počas priemerného 5-ročného obdobia trvania štúdie. Počet prerušení liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bol porovnateľný (4,8 % u pacientov liečených simvastatínom 40 mg v porovnaní s 5,1 % u pacientov užívajúcich placebo). Incidencia myopatie u pacientov liečených simvastatínom 40 mg bola < 0,1 %. Zvýšenie transamináz (> 3-násobok HHN, potvrdené opakovaným vyšetrením) sa vyskytlo u 0,21 % (n = 21) pacientov liečených simvastatínom 40 mg v porovnaní s 0,09 % (n = 9) pacientov užívajúcich placebo.

Frekvencie nežiaducich udalostí sú klasifikované nasledovne: veľmi časté (> 1/10), časté ($\geq$ 1/100 až < 1/10), menej časté ($\geq$ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé ($\geq$ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Zriedkavé: anémia

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: anafylaxia

Psychické poruchy:

Veľmi zriedkavé: nespavosť

Neznáme: depresia

Poruchy nervového systému:

Zriedkavé: bolesť hlavy, parestézia, závrat, periférna neuropatia

Veľmi zriedkavé: porucha pamäti

Neznáme: myasténia gravis

Poruchy oka:

Zriedkavé: rozmazané videnie, zhoršenie zraku

Neznáme: očná myasténia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Zriedkavé: obštipácia, bolesť brucha, flatulencia, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: hepatitída/žltáčka

Veľmi zriedkavé: fatálne a nefatálne zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: vyrážka, pruritus, alopecia

Veľmi zriedkavé: lichenoidné liekové vyrážky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Zriedkavé: myopatia* (vrátane myozitídy), rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho (pozri časť 4.4), myalgia, svalové kŕče

*V klinickom skúšaní sa u pacientov liečených simvastatínom v dávke 80 mg/deň v porovnaní s pacientmi liečenými 20 mg/deň vyskytovala myopatia často (1,0 % oproti 0,02 %) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Veľmi zriedkavé: pretrhnutie svalu

Neznáme: tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou. Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)**

**Veľmi zriedkavo sa počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi hlásila nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (IMNM), autoimunitná myopatia spojená s užívaním statínov. IMNM je klinicky charakterizovaná: pretrvávajúcou slabosťou proximálneho svalstva a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi; biopsiou svalu preukazujúcu nekrotizujúcou myopatiou bez výrazného zápalu; zlepšením vplyvom imunosupresívnych liekov (pozri časť 4.4).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Veľmi zriedkavé: gynekomastia

Neznáme: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Zriedkavé: asténia

Zriedkavo bol hlásený zjavný syndróm hypersenzitivity s niektorými z nasledujúcich znakov: angioedém, syndróm podobný lupusu, reumatická polymyalgia, dermatomyozitída, vaskulitída, trombocytopénia, eozinofília, zvýšenie sedimentácie erytrocytov (ESR), artritída a artralgia, urtikária, fotosenzitivita, horúčka, začervenanie, dyspnoe a nepokoj.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Zriedkavé: zvýšenie sérových transamináz (alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, γ -glutamyltranspeptidázy) (pozri časť 4.4 Účinky na pečeň), zvýšenie alkalickéj fosfatázy, zvýšené sérové hladiny CK (pozri časť 4.4).

Pri statínoch vrátane simvastatínu bolo hlásené zvýšenie HbA1c a sérových hladín glukózy nalačno.

Po uvedení lieku na trh sa v súvislosti s použitím statínov vrátane simvastatínu zaznamenali zriedkavé hlásenia poškodenia kognitívnych funkcií (napr. strata pamäti, zabudlivosť, amnézia, poškodenie pamäti, zmätenosť). Hlásenia nie sú vo všeobecnosti závažné a po prerušení liečby statínmi sú reverzibilné s variabilným časom pre vznik (1 deň až roky) a vymiznutie príznakov (medián 3 týždne).

V súvislosti s niektorými statínmi boli ďalej hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- Poruchy spánku, vrátane nočných môr
- Strata pamäti
- Sexuálna dysfunkcia
- Diabetes mellitus: Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (vo veku 10 – 17 rokov)

V 48-týždňovej štúdii zahŕňajúcej deti a dospievajúcich (chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššie a dievčatá, ktoré boli minimálne jeden rok po menarche) vo veku 10 – 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 175) bol bezpečnostný a tolerančný profil skupiny liečenej simvastatínom vo všeobecnosti podobný profilu skupiny, ktorá dostávala placebo. Dlhodobé vplyvy na fyzické, intelektuálne a sexuálne dozrievanie nie sú známe. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné údaje po jednom roku liečby. (Pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Doteraz bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania; maximálna užitá dávka bola 3,6 g. Všetci pacienti sa zotavili bez následkov. V prípade predávkovania nie je známa žiadna špecifická liečba. V takomto prípade sa majú vykonať symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy
ATC kód: C10AA01

Mechanizmus účinku

Po perorálnom užití je simvastatín, ktorý je inaktívny laktón, hydrolyzovaný v pečeni na príslušnú aktívnu formu β -hydroxykyseliny, ktorá má silnú inhibičnú aktivitu na HMG-CoA-reduktázu (3 hydroxy-3-metylglutaryl CoA-reduktázu). Tento enzým katalyzuje premenu HMG-CoA na mevalonát, počiatočný a rýchlosť limitujúci krok v biosyntéze cholesterolu.

Zistilo sa, že simvastatín znižuje ako normálne, tak aj zvýšené koncentrácie LDL-cholesterolu (LDL-C). LDL je tvorený z veľmi nízkodenzitného proteínu (VLDL) a je katabolizovaný prevažne vysoko afinitným LDL receptorom. Mechanizmus LDL-znižujúceho účinku simvastatínu môže zahŕňať zníženie koncentrácie VLDL-cholesterolu (VLDL-C) aj indukciu LDL receptora, čo vedie k zníženej tvorbe a zvýšenému katabolizmu LDL-C. Počas liečby simvastatínom značne klesá aj apolipoproteín B. Okrem toho simvastatín mierne zvyšuje HDL-cholesterol (HDL-C) a znižuje plazmatické hladiny triacylglycerolov (TG). Výsledkom týchto zmien je zníženie pomerov celkového cholesterolu k HDL-C a LDL-C k HDL-C.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vysoké riziko vzniku koronárnej choroby srdca (KCHS) alebo existujúca koronárna choroba srdca

V štúdii Heart Protection Study (HPS) sa hodnotili účinky liečby simvastatínom u 20 536 pacientov (vo veku 40 – 80 rokov) s hyperlipidémiou alebo bez hyperlipidémie a s koronárnou chorobou srdca, inou oklúznou arteriálnou chorobou alebo s diabetes mellitus. V tejto štúdii 10 269 pacientov užívalo simvastatín 40 mg/deň a 10 267 pacientov užívalo placebo počas priemerného obdobia 5 rokov. 6 793 pacientov (33 %) malo východiskové hladiny LDL-C pod 116 mg/dl; 5 063 pacientov (25 %) malo hladiny medzi 116 mg/dl a 135 mg/dl; a 8 680 pacientov (42 %) malo hladiny vyššie než 135 mg/dl.

Liečba simvastatínom 40 mg/deň v porovnaní s placebom signifikantne znížila riziko mortality zo všetkých príčin (1 328 [12,9 %] pacientov liečených simvastatínom oproti 1 507 [14,7 %] pacientom, ktorým bolo podávané placebo; p = 0,0003) v dôsledku 18 %-ného zníženia počtu koronárnych úmrtí (587 [5,7 %] oproti 707 [6,9 %]; p = 0,0005; absolútne zníženie rizika 1,2 %). Zníženie

nevaskulárnych úmrtí nedosiahlo štatistickú významnosť. Simvastatín tiež znížil riziko veľkých koronárnych príhod (kompozitný cieľový ukazovateľ zahŕňajúci nefatálny infarkt myokardu (IM) a smrť v dôsledku KCHS) o 27 % ($p < 0,0001$). Simvastatín znížil potrebu koronárnych revaskularizačných výkonov (vrátane koronárneho arteriálneho by-passu a perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky) o 30 % ($p < 0,0001$) a periférnych a iných nekoronárnych revaskularizačných výkonov o 16 % ($p = 0,006$). Simvastatín znížil riziko cievnej mozgovej príhody o 25 % ($p < 0,0001$) vďaka 30 % zníženiu ischemickej cievnej mozgovej príhody ($p < 0,0001$). Navyše, v podskupine pacientov s diabetom simvastatín znížil riziko rozvoja makrovaskulárnych komplikácií vrátane periférnych revaskularizačných výkonov (operácie alebo angioplastiky), amputácií dolnej končatiny a vredov na dolnej končatine o 21 % ($p = 0,0293$). Proporcionálne zníženie počtu príhod bolo podobné v každej skúmanej podskupine pacientov, vrátane pacientov bez koronárneho ochorenia, ale s cerebrovaskulárnym ochorením alebo ochorením periférnych artérií, mužov a žien, pacientov vo veku do alebo nad 70 rokov pri zaradení do štúdie, s prítomnou alebo neprítomnou hypertenziou a obzvlášť pacientov s LDL cholesterolom pod 3,0 mmol/l pri zaradení.

V štúdií Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) sa hodnotil účinok terapie simvastatínom na celkovú mortalitu u 4 444 pacientov s KCHS a východiskovým celkovým cholesterolom 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l). V tejto multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií boli pacienti s angínou pectoris alebo s anamnézou infarktu myokardu (IM) liečení diétou, štandardnou lekárskou opaterou a buď simvastatínom 20 – 40 mg/deň ($n = 2\,221$) alebo placebom ($n = 2\,223$) počas mediánu trvania 5,4 roka. Simvastatín znížil riziko smrti o 30 % (absolútne zníženie rizika 3,3 %). Riziko úmrtí v dôsledku KCHS bolo znížené o 42 % (absolútne zníženie rizika 3,5 %). Simvastatín znížil tiež riziko vzniku veľkých koronárnych príhod (úmrtí v dôsledku KCHS plus v nemocnici verifikovaného a tichého nefatálneho IM) o 34 %. Okrem toho simvastatín významne znížil riziko fatálnych plus nefatálnych cerebrovaskulárnych príhod (cievnej mozgovej príhody a tranzitórnych ischemických atakov) o 28 %. Medzi skupinami nebol štatisticky významný rozdiel v nekardiovaskulárnej mortalite.

Štúdia účinnosti ďalších znížení cholesterolu a homocysteínu (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)) hodnotila účinok liečby simvastatínom v dávke 80 mg oproti 20 mg (medián sledovania 6,7 rokov) na veľké vaskulárne príhody (definované ako fatálna KCHS, nefatálny IM, výkon koronárnej revaskularizácie, nefatálna alebo fatálna cievna mozgová príhoda, alebo výkon periférnej revaskularizácie) u 12 064 pacientov s infarktomyokardu v anamnéze. V incidencii veľkých vaskulárnych príhod nebol medzi 2 skupinami signifikantný rozdiel: simvastatín v dávke 20 mg ($n = 1\,553$; 25,7 %) oproti simvastatínu v dávke 80 mg ($n = 1\,477$; 24,5 %), RR 0,94, 95 % IS: 0,88 až 1,01. Absolútny rozdiel v LDL-C medzi dvoma skupinami počas trvania štúdie bol $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Bezpečnostné profily boli medzi dvoma liečebnými skupinami podobné, okrem toho, že incidencia myopatie bola u pacientov liečených simvastatínom v dávke 80 mg približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s 20 mg. Približne polovica z týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roku liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roku liečby bola približne 0,1 %.

Primárna hypercholesterolémia a kombinovaná hyperlipidémia

V štúdiách porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť simvastatínu 10, 20, 40 a 80 mg denne u pacientov s hypercholesterolémiou, boli zaznamenané priemerné zníženia LDL-C o 30% pri podávaní dávky 10 mg/deň, 38% pri podávaní dávky 20 mg/deň, 41% pri podávaní dávky 40 mg/deň a 47% pri podávaní dávky 80 mg/deň. V štúdiách u pacientov s kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou liečených simvastatínom 40 mg a 80 mg, medián zníženia triacylglycerolov bol 28 % pri dávke 40 mg/deň a 33 % pri dávke 80 mg/deň (placebo: 2 %) a priemerné zvýšenia HDL-C boli 13 % pri dávke 40 mg/deň a 16 % pri dávke 80 mg/deň (placebo: 3 %).

Klinické štúdie u detí a dospievajúcich (vo veku 10 – 17 rokov)

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 175 pacientov (99 chlapcov v II. Tannerovom štádiu a vyššie a 76 dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché) vo veku 10 – 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (heFH) randomizovaných do skupiny liečenej simvastatínom alebo placebom po dobu 24 týždňov (základná štúdia). Zaradenie do štúdie vyžadovalo hladinu LDL-C medzi 160 a 400 mg/dl a minimálne jedného

rodiča s hladinou LDL-C > 189 mg/dl. Dávkovanie simvastatínu (raz denne večer) bolo počas prvých 8 týždňov 10 mg, počas druhých 8 týždňov 20 mg a následne 40 mg. V 24-týždňovom predĺžení si 144 pacientov zvolilo pokračovanie v liečbe a dostávali simvastatín 40 mg alebo placebo.

Simvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny LDL-C, TG a Apo B. Výsledky pokračovania po 48. týždňoch boli porovnateľné s výsledkami základnej štúdie. Po 24 týždňoch liečby bola v skupine liečenej simvastatínom 40 mg priemerná dosiahnutá hodnota LDL-C 124,9 mg/dl (rozsah: 64,0 – 289,0 mg/dl) v porovnaní s 207,8 mg/dl (rozsah: 128,0 – 334,0 mg/dl) v skupine s placebom.

Po 24 týždňoch liečby simvastatínom (so zvyšovaním dávky z 10 a 20 mg na 40 mg denne v 8-týždňových intervaloch) simvastatín znížil priemerné hladiny LDL-C o 36,8 % (placebo: 1,1 % nárast oproti východiskovej hodnote), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) a medián hladín TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) a zvýšil priemerné hladiny HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Dlhodobé prínosy simvastatínu na kardiovaskulárne príhody u detí s HeFH nie sú známe.

Bezpečnosť a účinnosť dávok nad 40 mg denne sa u detí s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou neštudovali. Dlhodobá účinnosť liečby simvastatínom v detskom veku na zníženie morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Simvastatín je inaktívny laktón, ktorý sa *in vivo* rýchlo hydrolyzuje na príslušnú β -hydroxykyselinu, silný inhibitor HMG-CoA-reduktázy. Hydrolýza prebieha najmä v pečeni. Rýchlosť hydrolýzy v ľudskej plazme je veľmi pomalá.

Farmakokinetické vlastnosti sa hodnotili u dospelých. Farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich nie sú k dispozícii.

Absorpcia

U človeka sa simvastatín dobre absorbuje a podlieha významnému first-pass efektu v pečeni. Vychytávanie v pečeni závisí od prietoku krvi pečeňou. Pečeň je primárne miesto účinku aktívnej formy. Dostupnosť β -hydroxykyseliny v systémovej cirkulácii po perorálnom podaní simvastatínu je nižšia ako 5 % dávky. Maximálna plazmatická koncentrácia aktívnych inhibítorov sa dosiahne približne 1 – 2 hodiny po podaní simvastatínu. Súbežná konzumácia jedla nemá vplyv na absorpciu simvastatínu.

Farmakokinetika jednotlivých a opakovaných dávok simvastatínu ukázala, že pri opakovanom podaní nedošlo ku kumulácii simvastatínu.

Distribúcia

Väzba simvastatínu a jeho aktívneho metabolitu na plazmatické bielkoviny je > 95 %.

Eliminácia

Simvastatín je substrátom CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5). Hlavné metabolity simvastatínu prítomné v ľudskej plazme sú β -hydroxykyselina a štyri ďalšie aktívne metabolity. Po perorálnom podaní dávky rádioaktívne označeného simvastatínu u človeka bolo 13 % rádioaktivity vylúčenej v moči a 60 % v stolici v priebehu 96 hodín. Množstvo izolované v stolici predstavuje ekvivalenty absorbovaného liečiva vylúčeného žľou ako aj neabsorbované liečivo. Po intravenóznom podaní metabolitu – β -hydroxykyseliny, bol jeho priemerný polčas 1,9 hodiny. V priemere bolo iba 0,3 % i. v. dávky vylúčenej v moči vo forme inhibítorov.

Simvastatín je aktívne vychytávaný do hepatocytov transportérom OATP1B1.

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra BCRP.

Osobitné skupiny pacientov
Polymorfizmus SLCO1B1

Nositelia alely c.521T>C, génu SLCO1B1, majú nižšiu aktivitu OATP1B1. Priemerná expozícia (AUC) hlavného aktívneho metabolitu kyseliny simvastatínovej je 120 % u heterozygotných nositeľov alely C (CT) a 221 % u homozygotných nositeľov (CC) v porovnaní s pacientmi, ktorí majú najčastejšie sa vyskytujúci genotyp (TT). Alela C má v európskej populácii frekvenciu výskytu 18 %. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 je riziko zvýšenej expozície simvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, neodhalili žiadne iné riziká pre človeka, než aké môžu byť spôsobené farmakologickým účinkom liečiva. Pri maximálne tolerovaných dávkach u potkanov aj králikov simvastatín nespôsobil žiadne fetálne malformácie, a nemal žiadne účinky na fertilitu, reprodukčnú funkciu alebo neonatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
laktóza
predželatinovaný kukuričný škrob
butylhydroxyanizol
stearát horečnatý
mastenec

Obalová vrstva:

hypromelóza
hyprolóza
oxid titaničitý (E 171)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom vnútornom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

Simvacard 10: 28 x 10 mg
Simvacard 20: 28 x 20 mg
84 x 20 mg
Simvacard 40: 28 x 40 mg
84 x 40 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Simvacard 10: 31/0349/00-S

Simvacard 20: 31/0350/00-S

Simvacard 40: 31/0351/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025