

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: ZOCOR 10, 10 mg, tabletki powlekane; ZOCOR 20, 20 mg, tabletki powlekane; ZOCOR 40, 40 mg, tabletki powlekane. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletkę powlekaną zawiera 10 mg, 20 mg, 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*). Substancje pomocnicze o znanej działaniu. Każda tabletkę powlekaną 10 mg zawiera 70,7 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletkę powlekaną 20 mg zawiera 141,5 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletkę powlekaną 40 mg zawiera 283,0 mg laktozy jednowodnej. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki powlekane. **SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: Wskazania do stosowania:** Hipercholesterolemia. Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanego dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne niefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe lub niedostępne. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Zakres dawkowania to 5–80 mg symwastatyny podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstęпах co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągnęli celów leczenia za pomocą niższej dawki oraz kiedy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Hipercholesterolemia. Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Zocor. Zazwyczaj początkową dawką jest 10–20 mg na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20–40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Zocor to 40 mg na dobę, wieczorem. W tej grupie pacjentów Zocor należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe. U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Zocor, dawka produktu Zocor nie może przekraczać 40 mg na dobę. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zalecaną dawką produktu leczniczego Zocor u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20–40 mg na dobę, w pojedynczej dawce wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Jednoczesne stosowanie z innymi lekami. Zocor jest skuteczną w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Zocor jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu lub fenofibratu, nie mogą stosować dawkowej dawki produktu leczniczego Zocor większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Zocor jednocześnie z amiodaronem, amlodypiną, werapamillem, diltiazemem lub produktami leczniczymi zawierającymi elbasvir lub grazoprewir nie mogą stosować dawki produktu leczniczego Zocor większej niż 20 mg na dobę. Zaburzenia czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ostrymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy zwiększyć dawkę starannie rozważając podawanie większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie. Pacjenci w podeszłym wieku. Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. Dzieci i młodzież. Zwykle zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki, w wieku 10–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną. Zalecany zakres dawki wynosi 10–40 mg na dobę; najwyższa zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży. Dawkę należy dostosowywać w odstęпах 4 tygodni do maksymalnie 40 mg na dobę, wieczorem. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Zocor u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone. Sposób podawania. Zocor jest przeznaczony do stosowania doustnego. Zocor może być podawany w pojedynczej dawce wieczorem. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Cynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Cięża i okres karmienia piersią. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klaritromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat). Jednoczesne podawanie gemfibrozylu i kwasu symwastatynowego. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Zocor w dawkach większych niż 40 mg na dobę. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Miopatii/rabdomioliza. Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobiniurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (np. podwyższone stężenie symwastatyny i kwasu symwastatynowego w osoczu). Jednoczesne podawanie symwastatyny i kwasu symwastatynowego mogą być wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów. Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 413 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Zocor, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wyniosła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje. W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytej zawale mięśnia sercowego byli leczeni produktem leczniczym Zocor w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1%. Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego produkt leczniczy Zocor w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą niższych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować niższą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi. W badaniu klinicznym, w którym pacjentom obciążonym wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska ($n = 7367$) oraz pacjentów narodowości chińskiej ($n = 5468$) wyniosła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najniższą konieczną dawkę. Zmniejszona aktywność białek transportowych. Zmniejszenie aktywności białek transportujących aniony organiczne (OATP) może wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na kwas symwastatynowy i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcję (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami genotypu SLC01B1 c.521T>C. U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLC01B1, kodujący białko OATP1B1 o mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatynowy i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3%. Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczonej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a najpóźniej po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (≥ 65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, opoma na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił szkodliwy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia. Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymanego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta. U pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg, obserwowano częstsze występowanie miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczenie stężenia CK jako badanie przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że pozwoli to uniknąć rozwoju miopatii. Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegami chirurgicznymi lub jeśli konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego. Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klaritromycyna, telitromycyna, nifedazolem, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane. Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to ryzyko może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klaritromycyną, telitromycyną, nifedazolem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat. Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamillem, diltiazemem. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego. Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy, nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie fibraty, z wyjątkiem fenofibratu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię. Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawany ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Istnieje doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także prowadzących do śmierci) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami. Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną,

werapamil lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach przewyższających 40 mg na dobę z lomitapidem. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze, oznaczone jako mające umiarkowany hamujący wpływ na CYP3A4, zwłaszcza większe dawki symwastatyny, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą w przybliżeniu 2- do 5-krotnego zwiększenia wartości AUC), może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie symwastatyny w dawce wynoszącej maksymalnie 20 mg. Symwastatyna jest substratem transportera pompki lekowej – białka warunkującego oporność w raku piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP). Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki, konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. Nie badano jednoczesnego podawania elbaswiru i grazoprewiru z symwastatyną; jednakże u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir dawka produktu leczniczego Zocor nie powinna przekraczać 20 mg na dobę. Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rabdomiolizy, związane z przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), każdy lek z obydwoj grup stosowany w monoterapii może spowodować rozwój miopatii. W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, z dobrze kontrolowanym poziomem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z tego względu lekarze rozważający zastosowanie leczenia skojarzonego symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub lekami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) powinni dokładnie ocenić potencjalne korzyści i ryzyko, a także ściśle monitorować pacjentów w dawce podanych w tabeli w celu wykrycia wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych, w postaci bólu mięśni, tkliwości czy osłabienia siły mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki któregośkolwiek z leków. Ponadto w tym badaniu częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg wynosiła około 0,24% w porównaniu do 1,24% u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym i laropirantem w dawce 2000 mg + 40 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Mimo że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, za częstość występowania miopatii jest wyższa u osób pochodzących z Chin niż u pacjentów innych narodowości, nie zaleca się jednoczesnego podawania symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego. Acypimoks pod względem budowy podobny jest do kwasu nikotynowego. Mimo że acypimoks nie został przebadany, ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być podobne do niacyny. Daptomycyna. Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitor reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Zocor u pacjentów przyjmujących daptomycynę, za korzyść z jednoczesnego podawania przewyższającą ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskazań dotyczących monitorowania. Wpływ na wątrobę. Podczas badań klinicznych u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po odstawieniu symwastatyny aktywności aminotransferaz u tych pacjentów zwykle wracała powoli do wartości sprzed leczenia. Zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku, a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg, należy wykonać dodatkowo test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzić je częściowo. Jeśli następuje dalsze zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy, i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności ALT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej Miopatia/rabdomioliza). W okresie porejestacyjnym zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończone zgonem, u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Zocor wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczka, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można zidentyfikować innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznowiać leczenia produktem leczniczym Zocor. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu. Po zastosowaniu symwastatyny, podobnie jak i po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (mniej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Zwiększenie takie występowało krótko po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyło mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne. Cukrzyca. Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami podnoszącymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą one wywołać hiperglikemię na poziomie wymagającym podania leków przeciwcukrzycowych. To ryzyko jest jednak równoważone przez zdolność statyn do zmniejszenia ryzyka chorób naczyniowych, nie powinno ono zatem być powodem przerwania terapii statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (poziom glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Śródmiąższowa choroba płuc. Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc zgłaszano podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałej terapii. Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że rozwinęła się u pacjenta śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć leczenie statyną. Dzieci i młodzież. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10–17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był na ogół podobny do profilu u pacjentów, którym podawano placebo. Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej populacji. W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku <18 lat nie przeprowadzono badań skuteczności ani bezpieczeństwa w odniesieniu do okresu leczenia >48 tygodni i długotrwałego wpływu leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest niezny. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką. Substancje pomocnicze. Zocor zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane** działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uszeregowano u części z częstością ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS i 4S, z udziałem odpowiednio 20 536 i 4444 pacjentów. W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane, jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane. Jeśli częstość występowania działań niepożądanych po symwastatynie była mniejsza lub podobna do tej, jaka występuje w badaniach po podaniu placebo, oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem produktu leczniczego, takie działania niepożądane klasyfikowano jako występujące „rzadko”. W badaniu HPS, w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zocor w dawce 40 mg na dobę ($n = 10 269$) lub placebo ($n = 10 267$), parametry bezpieczeństwa były porównywalne wśród przyjmujących Zocor lub placebo, przez okres wynoszący średnio 5 lat obserwacji. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Zocor, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% ($<0,1\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zocor w dawce 40 mg. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórnym badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów ($n = 21$) leczonych produktem leczniczym Zocor w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów ($n = 9$) otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często ($>1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10 000$, $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Rzadko: niedokrwistość. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Bardzo rzadko: anafilaksja. **Zaburzenia psychiczne:** Bardzo rzadko: bezsenność. Częstość nieznaną: depresja. **Zaburzenia układu nerwowego:** Rzadko: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa. Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci. **Zaburzenia oka:** Rzadko: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia:** Częstość nieznaną: śródmiąższowa choroba płuc. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Rzadko: zaparcia, bóle brzucha, zgaga, zapalenie żołądka i jelit. **Zaburzenia układu krążenia:** Rzadko: zapałanie naczyń i zakończone zgonem. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Rzadko: wysypka, świąd, łysienie. Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Rzadko: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez, bóle mięśniowe, kurcze mięśni. * W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę miopatia występowała częściej niż u osób przyjmujących produkt leczniczy w dawce 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%). Bardzo rzadko: zerwanie mięśni. Częstość nieznaną: tendinitopatia, czasami powikłana przerwaniami ścięgna; immunozależna miopatia martwicząca** **Zaburzenia układu moczowego:** Bardzo rzadko: zaburzenia erekcji. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** Bardzo rzadko: ginekomastia. Częstość nieznaną: zaburzenia erekcji. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Rzadko: astenia. W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, przebiegającego z jednym lub więcej spośród objawów, takich jak: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, bóle mięśni typu reumatoidalnego, zapalenie mięśni i skóry, zapalenie naczyń, małopłytkowość, eozynofilia, podwyższona OB, zapalenie stawów i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność, złe samopoczucie. **Badania diagnostyczne:** Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, γ -glutamylotranspeptydazy), podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi. U pacjentów przyjmujących statyny, w tym produkt leczniczy Zocor, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA_{1c} i glukozy w surowicy na czczo. W okresie porejestacyjnym zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, słaba pamięć, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Zgłaszane problemy były na ogół łagodne i ustępowały po przerwaniu leczenia statyną. Obserwowano zmienne czas do wystąpienia (od 1 dnia do kilku lat) i ustąpienia (mediana 3 tygodnie) objawów. Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn: zaburzenia snu, w tym koszmary senne; zaburzenia seksualne; cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie). Dzieci i młodzież. W 48-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10–17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ($n = 175$), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie leczenia produktem leczniczym Zocor był na ogół podobny do profilu w grupie leczonej placebo. Długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest niezny. Obecnie, po jednym roku leczenia, nie są dostępne wystarczające dane. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Organon Polska Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 126/134, 00-008 Warszawa. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** R/3659, R/3660, 7691. Pozwolenia wydane przez Ministra Zdrowia. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Lek wydawany na receptę. Przed przepisaniem tego produktu leczniczego należy zapoznać się z treścią pełnej Charakterystyki produktu leczniczego. **Opdatki:** Zocor 10 mg cena detaliczna – 6,47 zł; Poziom odpłatności 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dodatkowo ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów) – 4,56 zł, poziom odpłatności 5 (we wskazaniach objętych refundacją). Zocor 20 mg cena detaliczna – 12,93 zł; Poziom odpłatności 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dodatkowo ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów) – 9,07 zł, poziom odpłatności 5 (we wskazaniach objętych refundacją). Zocor 40 mg cena detaliczna – 25,56 zł; Poziom odpłatności 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dodatkowo ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów) – 17,84 zł, poziom odpłatności 5 (we wskazaniach objętych refundacją). Data aktualizacji: 07/2021.