

Romazic Plus (Rosuvastatinum). Skład i postać: Romazic Plus, 5 mg + 10 mg; 10 mg+10 mg; 20 mg +10mg; 40 mg +10 mg; Każda tabletkę zawiera odpowiednio: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Romazic Plus, 5 mg + 10 mg; 10 mg+10 mg; 20 mg+10 mg; Każda tabletkę powlekana zawiera 190,47 mg laktozy bezwodnej. Romazic Plus, 40 mg + 10 mg: Każda tabletkę powlekana zawiera 195,26 mg laktozy bezwodnej. Tabletkę powlekana (tabletkę). 5 mg + 10 mg: Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 5” po jednej stronie. 10 mg + 10 mg: Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 4” po jednej stronie. 20 mg + 10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 3” po jednej stronie. 40 mg + 10 mg: Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 2” po jednej stronie. **Wskazania:** Hipercholesterolemia pierwotna. Produkt leczniczy Romazic Plus, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów i kontynuować tę dietę podczas leczenia produktem leczniczym Romazic Plus. Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę. Produkt leczniczy Romazic Plus nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych samych substancji czynnych w postaci oddzielnych produktów. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy. Produkty lecznicze Romazic Plus w tabletkach o mocy 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg. Jednoczesne stosowanie z produktami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy Romazic Plus należy przyjmować ≥ 2 godziny przed podaniem środka wiążącego kwasy żółciowe lub po ≥ 4 godzinach od jego zażycia. Dzieci i młodzież. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Romazic Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach „Działania Niepożądane”, „Właściwości farmakodynamiczne” i „Właściwości farmakokinetyczne, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania. Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych samych substancji czynnych w postaci oddzielnych produktów. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy. Zaburzenia czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa rozuwastatyny wynosi 5 mg. Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane niezależnie od dawki. Zaburzenia czynności wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 6 punktów w skali Childa Pugh’a). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa Pugh’a) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Childa Pugh’a) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Romazic Plus. Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby. Rasa. U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę. Zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów pochodzenia azjatyckiego wynosi 5 mg. Produkt Romazic Plus tabletkę powlekane o mocy 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u tych pacjentów. Polimorfizmy genetyczne. Znanie są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, u których występują tego typu polimorfizmy, zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu Romazic Plus. Dawkowanie u pacjentów predysponowanych do miopatii. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg rozuwastatyny. Produkt Romazic Plus o mocy 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy. Terapia współistniejąca. Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko wystąpienia miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Romazic Plus jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu ze względu na interakcje z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem. O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, a w razie potrzeby czasowe przerwanie leczenia produktem Romazic Plus. W sytuacjach, w których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i produktu Romazic Plus, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem i dostosowanie dawkowania rozuwastatyny. Sposób podawania. Podanie doustne. Produkt leczniczy Romazic Plus należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. **Przeciwwskazania:** Stosowanie produktu Romazic Plus jest przeciwwskazane: pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwastatyna, ezetymib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; -u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy (GGN) aktywności jednej z nich; - w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich środków antykoncepcyjnych; - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); - u pacjentów z miopatią; u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę; u pacjentów otrzymujących jednocześnie skojarzenie sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir. Stosowanie produktu o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich: umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min); niedoczynność tarczycy; genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny; wcześniejsze wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG CoA lub leku z grupy fibratów; nadużywanie alkoholu; sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny we krwi; pochodzenie azjatyckie; jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Ciężkie skórne działania niepożądane. Podczas stosowania rozuwastatyny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku pacjentom należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować. Jeśli pojawiają się oznaki i objawy sugerujące wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Romazic Plus i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania produktu Romazic Plus, nie wolno wznawiać leczenia Romazic Plus u tego pacjenta w żadnym momencie. Wpływ na mięśnie szkieletowe. U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a w szczególności dawkami > 20 mg,

zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość zgłaszania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny, po wprowadzeniu jej do obrotu, jest większa po podaniu dawki 40 mg. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Jednak rabdomiolizę zgłaszano bardzo rzadko podczas monoterapii ezetymibem i bardzo rzadko po dodaniu ezetymibu do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. W przypadku podejrzenia miopatii na podstawie objawów mięśniowych lub jej potwierdzenia badaniem aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Romazic Plus, statyny i każdego z tych leków, o których wiadomo, że są związane ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy, które pacjent przyjmuje jednocześnie. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Romazic Plus należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii i poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgłaszana częstość rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa w przypadku dawki 40 mg. W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną. Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Romazic Plus. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny. Wpływ na wątrobę. W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjentom podawano jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ górna granica normy [GGN]). Zgłoszone wskaźniki ciężkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych po wprowadzeniu do obrotu są wyższe w przypadku dawki 40 mg. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia rozuwastatyną. Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi jest większa niż 3-krotność górnej granicy normy, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią wywołaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Romazic Plus należy wydrożyć leczenie choroby podstawowej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Romazic Plus u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w związku z nieznanym wpływem zwiększonej ekspozycji na ezetymib. Wpływ na nerki. U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Nie wykazano, aby występowanie białkomoczu poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. Częstość zgłaszania ciężkich działań niepożądanych związanych z nerkami po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa w przypadku dawki 40 mg. Należy rozważyć ocenę czynności nerek (co najmniej co 3 miesiące) podczas rutynowej kontroli pacjentów leczonych dawką 40 mg. Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ($>5 \times$ GGN), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad 5-krotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać. Przed rozpoczęciem leczenia. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, podczas przepisywania produktu leczniczego Romazic Plus należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia miopatii/rabdomiolizy. Czynniki te to: zaburzenia czynności nerek; niedoczynność tarczycy; dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym; wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem; nadużywanie alkoholu; wiek >70 lat; sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie w osoczu; jednoczesne stosowanie fibratów. W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko leczenia w zestawieniu z możliwymi korzyściami wynikającymi z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia jest znacznie podwyższona ($>5 \times$ GGN), nie należy rozpoczynać leczenia. Podczas leczenia. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu mięśni, osłabienia lub skurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub jeśli objawy mięśniowe mają ciężkie nasilenie i powodują dyskomfort w codziennym życiu (nawet jeśli aktywność CK jest $>5 \times$ GGN). Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, należy rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najniższej dawce przy ścisłym monitorowaniu pacjenta. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Obserwowano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, 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. W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi, obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Romazic Plus i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Romazic Plus i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Dawka 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazana w przypadku jednoczesnego stosowania fibratów. Produkt leczniczy Romazic Plus nie powinien być stosowany u jakiegokolwiek pacjenta z ostrym, ciężkim stanem wskazującym na miopatię lub predysponującym do rozwoju niewydolności nerek wtórnej do rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe). Kwas fesydowy. Produktu leczniczego Romazic Plus nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fesydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fesydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fesydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fesydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym także przypadki śmiertelne) u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem fesydowym i statynami. Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fesydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fesydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus i kwasu fesydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych i pod ścisłym nadzorem lekarza. Rasa. W badaniach farmakokinetycznych wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u osób rasy azjatyckiej w porównaniu z rasą kaukaską. Inhibitory proteazy. U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia lipidów podczas stosowania produktu leczniczego Romazic Plus u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, o ile nie zostanie odpowiednio

dostosowana dawka produktu leczniczego Romazic Plus. Śródmiąższowa choroba płuc. Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statyną. Cukrzyca. Niektóre dowody wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych dzięki stosowaniu statyn, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani z wykorzystaniem oceny stanu klinicznego i badań biochemicznych zgodnie z wytycznymi krajowymi. W badaniu JUPITER zaobserwowana całkowita częstość występowania cukrzycy wyniosła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie przyjmującej placebo, a u większości pacjentów stężenie glukozy na czczo wyniosło 5,6–6,9 mmol/l. Fibraty. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Romazic Plus i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia. Leki przeciwzakrzepowe. Jeśli produkt leczniczy Romazic Plus jest stosowany z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluidionem, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR). Cyklosporyna: patrz punkty-, „Przeciwwskazania”, „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”. Dzieci i młodzież. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Romazic Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego takie skojarzenie nie jest zalecane w tej grupie wiekowej. Choroba wątroby i alkohol. Produkt leczniczy Romazic Plus należy stosować ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie. Laktoza: tabletki produktu leczniczego Romazic Plus zawierają laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód. Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny były na ogół łagodne i przemijające. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. W trwających do 112 tygodni badaniach klinicznych ezetymib w dawce dobowej 10 mg stosowano w monoterapii u 2396 pacjentów, w skojarzeniu ze statyną u 11 308 pacjentów lub w skojarzeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość działań niepożądanych ezetymibu i placebo była podobna. Również liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupach otrzymujących ezetymib i placebo. Zestawienie działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$ do $\geq 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\geq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\geq 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Rzadko: małopłytkowość[2]. Częstość nieznana: małopłytkowość [5]. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy[2]. Częstość nieznana: nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)[5]. Zaburzenia endokrynologiczne. Często: cukrzyca [1,2]. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Niezbyt często: zmniejszenie apetytu [3]. Zaburzenia psychiczne. Częstość nieznana: depresja[2,5]. Zaburzenia układu nerwowego. Często: ból głowy[2,4], zawroty głowy[2]. Niezbyt często: parestezja[4]. Bardzo rzadko: polineuropatia[2], utrata pamięci[2]. Częstość nieznana: neuropatia obwodowa[2], zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)[2], zawroty głowy[5], parestezja[5], miastenia. Choroby oka. Częstość nieznana: miastenia oczna. Zaburzenia naczyniowe. Niezbyt często: uderzenia gorąca[3], nadciśnienie tętnicze[3]. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Niezbyt często: kaszel[3]. Częstość nieznana: kaszel[2], duszność[2,5]. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: zaparcie[2], nudności[2], ból w jamie brzusznej [2,3], biegunka[3], wzdęcia[3]. Niezbyt często: niestrawność[3]; choroba refluksowa przełyku[3]; nudności[3], suchość w jamie ustnej[4]; zapalenie błony śluzowej żołądka[4]. Rzadko: zapalenie trzustki[2]. Częstość nieznana: biegunka[2], zapalenie trzustki[5], zaparcie[5]. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych[2]. Bardzo rzadko: żółtaczką[2], zapalenie wątroby[2]. Częstość nieznana: zapalenie wątroby[5], kamica żółciowa[5], zapalenie pęcherzyka żółciowego[5]. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Niezbyt często: świąd[2,4], wysypka[2,4], pokrzywka[2,4]. Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona[2], rumień wielopostaciowy[5], reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Często: ból mięśni[2, 4]. Niezbyt często: ból stawów[3], skurcze mięśni[3], ból szyi[3], ból pleców[4], osłabienie mięśni[4], ból kończyn[4]. Rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni)[2], rhabdomyoliza[2], zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia. Bardzo rzadko: ból stawów[2]. Częstość nieznana: ból stawów[5], immunozależna miopatia martwicza[2], zaburzenia ścięgien (czasami powikłane zerwaniem)[2], ból mięśni[5], miopatia i (lub) rhabdomyolizak[5]. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Bardzo rzadko: krwimocz[2]. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Bardzo rzadko: ginekomastia[2]. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Często: astenia[2], zmęczenie[3]. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej[3], ból[3], astenia[4], obrzęk obwodowy[4]. Częstość nieznana: obrzęk[2], astenia[5]. Badania diagnostyczne. Często: zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT[4]. Niezbyt często: zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT[3], zwiększenie aktywności CPK we krwi[3], zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy[3], nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby[3]. [1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie) – dla rozuwastatyny. [2] Profil działań niepożądanych rozuwastatyny na podstawie danych z badań i dużego doświadczenia po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu. [3] Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (N = 2 396) i częściej niż w grupie placebo (N = 1 159). [4] Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane obserwowano u pacjentów stosujących ezetymib podawany jednocześnie ze statyną (N = 11 308) i z większą częstością niż u pacjentów u których statyna była podawana w monoterapii (N = 9 361). [5] Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (podawany ze statyną lub bez statyny). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych produktu jest zależna od dawki. Wpływ na nerki. Białkomocz, wykrywany w badaniu paskowym i głównie pochodzenia kanalikowego, obserwowano u pacjentów leczonych rozuwastatyną. Zmiany stężenia białka w moczu z zera lub śladowego do ++ lub więcej obserwowano u <1% pacjentów w pewnym momencie leczenia dawkami 10 i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie przesunięcia (od zera lub śladowego do +) po podaniu dawki 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub ustępuje samoistnie podczas kontynuowania leczenia. Przegląd danych z badań klinicznych i dotychczasowych doświadczeń po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania jest niewielka. Wpływ na mięśnie szkieletowe. U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomyolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej. U

pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości >5 x GGN, leczenie należy przerwać. Wpływ na wątrobę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane: zaburzenia seksualne; wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii. Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg. Wyniki badań laboratoryjnych. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i (lub) AspAT ≥ 3 x GGN) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii. W badaniach klinicznych aktywność CK >10 x GGN zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna). Dzieci i młodzież. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego zawierającego ezetymib i rozuwastatynę u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Rozuwastatyna. W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności CK >10 x GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny. Ezetymib. W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248) zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 x GGN) obserwowano w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CK (≥ 10 x GGN). Nie opisywano przypadków miopatii. Badania te nie były skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla Romazic Plus dla dawki, 5 mg + 10 mg; 10 mg + 10 mg; 20 mg + 10 mg; 40 mg + 10 mg odpowiednio nr: 28958; 28959; 28960; 28961. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2025.05.28