**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

**Ropuido**

5 mg film tablete

10 mg film tablete

20 mg film tablete

40 mg film tablete

*rosuvastatin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Ropuido 5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta od 5 mg sadrži 101,86 mg laktoze, monohidrat.

Ropuido 10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta od 10 mg sadrži 96,79 mg laktoze, monohidrat.

Ropuido 20 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta od 20 mg sadrži 193,57 mg laktoze, monohidrat.

Ropuido 40 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta od 40 mg sadrži 174,98 mg laktoze, monohidrat.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Ropuido 5 mg film tablete:

Okrugle, bikonveksne, film tablete žute boje, sa utisnutim ”ROS” iznad ”5” sa jedne strane tablete.

Ropuido 10 mg film tablete:

Okrugle, bikonveksne, film tablete roze boje, sa utisnutim ”ROS” iznad ”10” sa jedne strane tablete.

Ropuido 20 mg film tablete:

Okrugle, bikonveksne, film tablete roze boje, sa utisnutim ”ROS” iznad ”20” sa jedne strane tablete.

Ropuido 40 mg film tablete:

Ovalne, bikonveksne, film tablete roze boje, sa utisnutim ”ROS” sa jedne strane i ”40” sa druge strane tablete.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

**Liječenje hiperholesterolemije**

Kod odraslih, adolescenata i djece koja imaju više od šest godina sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa, uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili sa mješovitom dislipidemijom (tip IIb) kao dopuna dijeti, u slučaju kada dijetetske i druge nefarmakološke mjere (npr. fizička aktivnost, smanjenje tjelesne mase) ne daju adekvatan odgovor.

Kod odraslih, adolescenata i djece koja imaju više od šest godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, kao dopuna dijeti i drugim vrstama terapije za smanjenje nivoa lipida (npr. LDL afereza) ili u slučaju kada takva terapija nije odgovarajuća.

**Prevencija kardiovaskularnih događaja**

Prevencija velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja (pogledati dio 5.1), kao dopuna korekciji ostalih faktora rizika.

* 1. **Doziranje i način primjene**

Prije počinjanja sa terapijom, pacijent treba da se podvrgne standardnoj dijeti za smanjenje nivoa holesterola koja se nastavlja i tokom terapije. Doza se prilagođava individualno, prema cilju terapije i odgovoru pacijenta, u skladu sa aktuelnim opšteprihvaćenim smjernicama.

Ropuido se može primjenjivati u bilo koje doba dana, uz hranu ili bez nje.

**Liječenje hiperholesterolemije**

Preporučena početna doza je 5 mg ili 10 mg oralno, jednom dnevno i kod pacijenata koji nisu liječeni statinima i kod pacijenata koji su prebačeni sa nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pri izboru početne doze treba uzeti u obzir nivo holesterola kod pacijenta i buduće kardiovaskularne rizike, kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (pogledati ispod).

Ako je neophodno podešavanje doze, povećanje doze do sljedećeg doznog nivoa može da se izvrši poslije četiri sedmice od početne terapije (pogledati dio 5.1).

S obzirom na povećanu stopu prijavljivanja neželjenih reakcija pri dozi od 40 mg u odnosu na niže doze (pogledati dio 4.8), povećavanje doze do maksimalnih 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata koji imaju ozbiljnu hiperholesterolemiju sa visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno kod onih sa porodičnom hiperholesterolemijom), kod kojih doza od 20 mg ne daje očekivane rezultate i kod kojih je sprovedeno rutinsko praćenje (pogledati dio 4.4). Kada se uvodi doza od 40 mg preporučuje se nadzor ljekara specijaliste.

**Prevencija kardiovaskularnih događaja**

U ispitivanju smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja korištena je doza od 20 mg dnevno (pogledati dio 5.1).

**Pedijatrijska populacija**

Lijek se u pedijatriji primjenjuje samo pod nadzorom ljekara specijaliste.

Djeca i adolescenti od šest do 17 godina (stadijum po Taneru < II−V)

*Heterozigotna porodična hiperholesterolemija*

Kod djece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajena početna doza je 5 mg dnevno.

* Kod djece od šest do devet godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon doze je od 5 mg do 10 mg oralno jednom dnevno. Bezbjednost i efikasnost doza većih od 10 mg nisu ispitivane kod ove populacije.
* Kod djece od deset do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon doze je od 5 mg do 20 mg oralno jednom dnevno. Bezbjednost i efikasnost doza većih od 20 mg nisu ispitivane kod ove populacije.

Titriranje doze se vrši na osnovu pojedinačnog odgovora i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata, kao što je preporučeno za primjenu u pedijatriji (pogledati dio 4.4). Djeca i adolescenti treba da se podvrgnu standardnoj dijeti za smanjenje nivoa holesterola prije počinjanja terapije rosuvastatinom i tu dijetu treba nastaviti i tokom terapije.

*Homozigotna porodična hiperholesterolemija*

Kod djece od šest do 17 godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, preporučena maksimalna doza je 20 mg jednom dnevno.

Preporučuje se početna doza od 5 mg do 10 mg jednom dnevno u zavisnosti od uzrasta, težine i prethodnog korištenja statina. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno treba voditi prema individualnom odgovoru i toleranciji kod pedijatrijskih pacijenata, prema preporukama za tretman kod pedijatrijske populacije (pogledati dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djecu i adolescente treba staviti na standardnu dijetu snižavanja holesterola; ovu dijetu treba nastaviti tokom liječenja rosuvastatinom.

Postoji ograničeno iskustvo sa dozama, osim 20 mg u ovoj populaciji.

Tableta od 40 mg nije pogodna za upotrebu kod pedijatrijskih pacijenata.

Djeca mlađa od šest godina

Bezbjednost i efikasnost primjene kod djece mlađe od šest godina nisu ispitivane. Stoga se primjena lijeka Ropuido ne preporučuje kod djece mlađe od šest godina.

**Primjena kod starijih pacijenata**

Kod pacijenata koji imaju više od 70 godina, preporučena početna doza je 5 mg (pogledati dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na godine.

**Doziranje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom**

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno nikakvo podešavanje doze. Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 60 ml/min). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom. Upotreba lijeka Ropuido kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom je kontraindikovana u svim dozama (pogledati dijelove 4.3. i 5.2).

**Doziranje kod pacijenata sa insuficijencijom jetre**

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa Child-Pugh skorom 7 i manje.

Ipak, primijećena je veća sistemska izloženost kod pacijenata sa Child-Pugh skorom 8 i 9 (pogledati dio 5.2). Kod ovih pacijenata potrebno je uraditi procjenu bubrežne funkcije (pogledati dio 4.4). Ne postoje iskustva sa pacijentima kod kojih je Child-Pugh skor veći od 9. Ropuido je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (pogledati dio 4.3).

**Rasa**

Veća sistemska izloženost primijećena je kod pripadnika azijskih naroda (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Preporučena početna doza je 5 mg za pacijente azijskog porijekla. Doza od 40 mg je kontraindikovana kod ovih pacijenata.

**Genetski polimorfizam**

Određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (pogledati dio 5.2). Kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža doza lijeka Ropuido.

**Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju**

Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata koji imaju predispozicije za razvoj miopatije (pogledati dio 4.4).

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (pogledati dio 4.3).

**Istovremena primjena drugih lijekova**

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) je povećan kada se lijek Ropuido daje u kombinaciji sa određenim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usljed interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je moguće treba razmotriti primjenu drugih lijekova i ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije lijekom Ropuido. U situacijama kada je primjena ovih lijekova u kombinaciji sa lijekom Ropuido neizbježna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu lijeka Ropuido (pogledati dio 4.5).

**4.3. Kontraindikacije**

Lijek Ropuido je kontraindikovan:

* kod pacijenata koji su preosjetljivi na rosuvastatin ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1,
* kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući neobjašnjive i stalne poraste koncentracije transaminaza u serumu i svaki porast transaminaza u serumu koji prelazi trostruku vrijednost gornje granice normalnih vrijednosti (ULN),
* kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min),
* kod pacijenata sa miopatijom,
* kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sa kombinacijom lijekova sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (pogledati dio 4.5),
* kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin,
* tokom perioda trudnoće i dojenja i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.

Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata sa faktorima predispozicije za razvoj miopatije/rabdomiolize. Ovi faktori su:

* umjerena bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 60 ml/min),
* hipotiroidizam,
* postojanje lične ili porodične istorije nasljednih mišićnih bolesti,
* ranija pojava mišićne toksičnosti pri primjeni nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
* zloupotreba alkohola,
* situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije lijeka u plazmi,
* pacijenti azijskog porijekla,
* istovremena primjena fibrata.

*(pogledati dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).*

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Uticaj na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena ”dipstick” metodom, pretežno tubularnog porijekla, primijećena je kod pacijenata kod kojih su primjenjivane veće doze rosuvastatina, posebno doze od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (pogledati dio 4.8). U postmarketinškom periodu, stopa prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg. Treba razmotriti procjenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju dozu od 40 mg.

Uticaj na skeletne mišiće

Prijavljen je uticaj na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, kod pacijenata kod kojih je primjenjivan rosuvastatin u svim dozama, naročito u dozama ˃ 20 mg. Prijavljeni su veoma rijetki slučajevi rabdomiolize pri primjeni ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija se ne može isključiti, te treba biti oprezan pri istovremenoj primjeni ovih lijekova (pogledati dio 4.5).

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze u postmarketinškom periodu, stopa prijavljivanja rabdomiolize povezane sa primjenom rosuvastatina je veća pri dozi od 40 mg.

*Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze*

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze (CK) se ne preporučuje nakon naporne fizičke aktivnosti ili u prisustvu nekog drugog faktora koji može dovesti do povećanja vrijednosti CK, što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata. Ako su vrijednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti), ovaj parametar treba provjeriti nakon pet do sedam dana da bi se potvrdili rezultati. Ako se potvrdi da su vrijednosti CK više od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti, ne treba počinjati sa terapijom.

*Prije terapije*

Ropuido, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolize. U ove faktore spadaju:

* oštećenje bubrega,
* hipotiroidizam,
* lična ili porodična anamneza nasljednih mišićnih poremećaja,
* prethodna istorija mišićne toksičnosti pri primjeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
* zloupotreba alkohola,
* lica starija od 70 godina,
* situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije lijeka u plazmi (pogledati dijelove 4.2, 4.5 i 5.2),
* istovremena primjena fibrata.

Kod ovih pacijenata, potrebno je da se rizik terapije sagleda u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje. Ako su vrijednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti), ne treba počinjati sa terapijom.

*Dok traje terapija*

Pacijente treba savjetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su povezani sa malaksalošću ili groznicom. Kod ovih pacijenata treba izmjeriti vrijednosti CK i prekinuti terapiju ako su vrijednosti CK značajno povišene (više od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako dođe do pojave jakih i neprijatnih mišićnih simptoma (čak i ako su vrijednosti CK povišene manje od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti). Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno počinjanje terapije lijekom Ropuido ili alternativnim inhibitorom HMG-CoA reduktaze, primjenom najnižih doza i uz pažljivo praćenje. Nije neophodno rutinsko praćenje CK vrijednosti kod pacijenata bez simptoma. Zabilježeni su vrlo rijetki izvještaji o imuno-posredovanoj nekrotizujućoj miopatiji (engl. *immune-mediated necrotising myopathy* − IMNM) za vrijeme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim nivoima kreatin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uporedo sa drugom terapijom. Ipak, primijećena je povećana incidencija miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrične kiseline, kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni fungicidi, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije, ako se primjenjuje istovremeno sa nekim od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena lijeka Ropuido i gemfibrozila. Treba pažljivo procijeniti korist od daljih promjena nivoa lipida usljed istovremene primjene lijeka Ropuido i fibrata ili niacina u odnosu na moguće rizike koje imaju takve kombinacije. Doza od 40 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (pogledati dijelove 4.5 i 4.8).

Ropuido se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim oblikom fusidinske kiseline, kao ni sedam dana nakon prestanka terapije sa fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata gdje je primjena fusidinske kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji su istovremeno uzimali statine i fusidinsku kiselinu (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom); (pogledati dio 4.5). Pacijente treba savjetovati da hitno zatraže savjet ljekara u slučaju pojave bilo kakvih simptoma slabosti mišića, bola ili osjetljivosti.

Terapija statinima se može ponovo uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidinske kiseline.

U posebnim okolnostima u kojima je potrebno produžiti sistemsku primjenu fusidinske kiseline, na primjer u terapiji teških infekcija, potrebu za istovremenom terapijom rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom treba pojedinačno procijeniti, od slučaja do slučaja, pod strogim nadzorom ljekara.

Ropuido ne treba primjenjivati kod pacijenata sa akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili koji imaju predispoziciju za razvoj bubrežne insuficijencije usljed rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veće hirurške intervencije, trauma, ozbiljni poremećaji metabolizma, endokrinog sistema i elektrolita; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Teške neželjene reakcije na koži

Kod pacijenata koji koriste rosuvastatin prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, uključujući Stivens-Džonsonov sindrom (eng. Stevens-Johnson - SJS) i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), koje mogu biti opasne po život ili fatalne. U vrijeme izdavanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znacima i simptomima teških kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, Ropuido treba odmah prekinuti i razmotriti alternativni tretman.

Ako je pacijent razvio ozbiljnu reakciju, poput SJS-a ili DRESS-a, upotrebom lijeka Ropuido, liječenje lijekom Ropuido se ne smije ponovo započeti kod ovog pacijenta ni u jednom trenutku.

Uticaj na funkciju jetre

Kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, Ropuido treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili imaju oboljenja jetre u anamnezi.

Preporučuje se provjera funkcije jetre prije počinjanja terapije i tri mjeseca tokom terapije. Ukoliko su vrijednosti transaminaza u serumu više od tri puta od gornje granice normalnih vrijednosti, treba prekinuti terapiju lijekom Ropuido ili smanjiti dozu.

Incidencija prijavljenih ozbiljnih hepatičkih događaja u postmarketinškom periodu (koji se uglavnom manifestuju kao povišeni nivoi transaminaza jetre) je veća pri dozi od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, treba liječiti primarnu bolest prije počinjanja terapije lijekom Ropuido.

Rasa

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da je veća izloženost kod pripadnika azijskih naroda u poređenju sa pripadnicima bijele rase (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primjene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavirom, uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti korist od sniženja nivoa lipida primjenom lijeka Ropuido kod HIV-pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje nivoa rosuvastatina u plazmi prilikom počinjanja terapije i tokom titriranja doze lijeka Ropuido. Ukoliko doza lijeka Ropuido nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena upotreba sa inhibitorima proteaze (pogledati dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su rijetki slučajevi intersticijalne bolesti pluća tokom primjene nekih statina, posebno tokom dugotrajne terapije (pogledati dio 4.8). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne mase i groznica). Ukoliko postoji sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

Diabetes mellitus

Dokazi ukazuju da statini kao klasa povećavaju nivo glukoze u krvi nekih pacijenata, koji imaju visok rizik od nastanka dijabetesa u budućnosti i mogu dovesti do takvog nivoa hiperglikemije da je potrebna odgovarajuća terapija. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primjenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba prekidati terapiju statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (vrijednost glukoze natašte u krvi ≥ 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m2, povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim vodičima.

U JUPITER ispitivanju zabilježena je ukupna učestalost diabetes mellitusa 2,8 % u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3 % u placebo grupi, uglavnom kod pacijenata sa vrijednostima glukoze natašte od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visina), tjelesne mase, BMI (indeks tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika polne zrijelosti po Taneru kod pedijatrijskih pacijenata između šest i 17 godina koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na period od dvije godine. Nakon dvije godine terapije tokom ispitivanja nije primijećen uticaj na rast, tjelesnu masu, BMI ili polnu zrelost (pogledati dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u kojem su djeca i adolescenti primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, primijećeno je da se češće javljaju povišene vrijednosti CK (više od deset puta od gornje granice normalnih vrijednosti) i simptomi u mišićima nakon vježbanja ili pojačane fizičke aktivnosti u poređenju sa rezultatima kliničkih ispitivanja kod odraslih (pogledati dio 4.8).

Intolerancija na laktozu

Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Efekti istovremeno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

**Inhibitori transportnih proteina:** Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATPB1 i efluksni transportni protein BCRP.

Istovremena primjena lijeka Ropuido sa lijekovima koji djeluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 − Tabela 1).

*Ciklosporin:* Tokom istovremene primjene rosuvastatina i ciklosporina, primijećeno je da su AUC vrijednosti rosuvastatina u prosjeku sedam puta veće nego kod zdravih dobrovoljaca (pogledati Tabelu 1). Primjena lijeka Ropuido je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (pogledati dio 4.3). Istovremena primjena nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi.

*Inhibitori proteaze*: Iako nije poznat tačan mehanizam interakcije, istovremena primjena sa inhibitorima proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (pogledati Tabelu 1). Na primjer, u jednom farmakokinetičkom ispitivanju, istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i preparata koji sadrži kombinaciju dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kod zdravih dobrovoljaca je dovedena u vezu sa približno trostrukim povećanjem vrijednosti AUC i sedmorostrukim povećanjem vrijednosti Cmax rosuvastatina u stanju ravnoteže. Prema tome, istovremena primjena lijeka Ropuido i određenih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti samo poslije pažljivog podešavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 − Tabela 1).

**Gemfibrozil i ostali preparati za smanjenje vrijednosti lipida**: Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila dovodi do dvostrukog porasta AUC i Cmax vrijednosti rosuvastatina (pogledati dio 4.4).

Na osnovu podataka iz ispitivanja specifičnih interakcija ne očekuje se značajna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom; ipak, može doći do farmakodinamičke interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozi korištenoj za snižavanje vrijednosti lipida (≥ 1g dnevno) povećavaju rizik od miopatije kada se primjenjuju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerovatno zato što oni mogu da izazovu miopatiju kada se samostalno koriste. Doza od 40 mg je kontraindikovana kod istovremene primjene sa fibratima (pogledati dijelove 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba početi sa dozom od 5 mg.

**Ezetimib:** Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezitimiba dovodi do povećanja AUC-a rosuvastatina 1,2 puta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (pogledati Tabelu 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između lijeka Ropuido i ezitimiba, u smislu neželjenih dejstava (pogledati dio 4.4).

**Antacidi:** Istovremena primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum-hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50 %. Ovaj efekat je ublažen primjenom antacida dva sata nakon primjene lijeka Ropuido. Klinički značaj ove interakcije nije proučavan.

**Eritromicin:** Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja AUC vrijednosti za 20 % i smanjenja vrijednosti Cmax rosuvastatina za 30 %. Ova interakcija može biti izazvana povećanjem pokretljivosti crijeva koje izaziva eritromicin.

**Citohrom P450 enzimi:** Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin ne inhibira niti indukuje citohrom P450 izoenzime. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat za ove izoenzime. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitora CYP2A6 i CYP3A4).

**Tikagrelor:** Tikagrelor može uticati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina je dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišenog nivoa kreatin fosfokinaze te rabdomiolize.

**Interakcije koje zahtijevaju podešavanje doze rosuvastatina (pogledati Tabelu 1):** U situacijama kada je neophodno primijeniti lijek Ropuido sa drugim lijekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba podesiti dozu lijeka Ropuido. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (AUC) dva i više puta treba početi liječenje sa 5 mg lijeka Ropuido jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu lijeka Ropuido treba podesiti tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primjene 40 mg lijeka Ropuido bez lijekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primjer: doza od 20 mg lijeka Ropuido sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg lijeka Ropuido u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Ako se primjeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od 2 puta, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan ako povećate dozu Ropuida iznad 20 mg.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela 1: Efekti istovremeno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; po opadajućem efektu) iz objavljenih kliničkih ispitivanja** | | |
| **Dvostruko ili višestruko povećanje AUC rosuvastatina** | | |
| **Režim doziranja lijeka koji stupa u interakciju** | **Režim doziranja rosuvastatina** | **Promjena u vrijednosti AUC\* rosuvastatina** |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno za 15 dana | 10 mg − jedna doza | 7,4-puta ↑ |
| Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci | 10 mg − OD, 10 dana | 7,1-puta ↑ |
| Darolutamide 600 mg BID, 5 dana | 5 mg − jedna doza | 5,2-puta ↑ |
| Regorafenib 160 mg, jedanput dnevno, 14 dana | 5 mg - jedna doza | 3,8-puta ↑ |
| Atanazavir 300 mg/ritonavir 100 mg − OD, 8 dana | 10 mg − jedna doza | 3,1-puta ↑ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg - jedna doza | 2,7-puta ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 dana | 5 mg - jedna doza | 2,6-puta ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dana | 10 mg - jedna doza | 2,3-puta ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana | 5 mg - OD, 7 dana | 2,2-puta ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg − BID, 17 dana | 20 mg − OD, 7 dana | 2,1-puta ↑ |
| Klopidogrel 300 mg inicijalna doza i 75 mg nakon 24 sata | 20 mg − jedna doza | 2-puta ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg − BID, 7 dana | 80 mg − jedna doza | 1,9-puta ↑ |
| **Manje od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina** | | |
| **Režim doziranja lijeka koji stupa u interakciju** | **Režim doziranja rosuvastatina** | **Promjena u vrijednosti AUC\* rosuvastatina** |
| Eltrombopag 75 mg − OD, 5 dana | 10 mg − jedna doza | 1,6-puta ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg − BID, 7 dana | 10 mg − OD, 7 dana | 1,5-puta ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg − BID, 11 dana | 10 mg − jedna doza | 1,4-puta ↑ |
| Dronedaron 400 mg − BID | nije dostupno | 1,4-puta ↑ |
| Itrakonazol 200 mg − OD, 5 dana | 10 mg − jedna doza | \*\*1,4-puta ↑ |
| Ezetimib 10 mg − OD, 14 dana | 10 mg − OD, 14 dana | \*\*1,2-puta ↑ |
| **Smanjenje AUC rosuvastatina** | | |
| **Režim doziranja lijeka koji stupa u interakciju** | **Režim doziranja rosuvastatina** | **Promjena u vrijednosti AUC\* rosuvastatina** |
| Eritromicin 500 mg − QID, 7 dana | 80 mg − jedna doza | 20% ↓ |
| Baikalin 50 mg − TID, 14 dana | 20 mg − jedna doza | 47% ↓ |
| \* Podaci dati u formatu x-puta promjena predstavlja jednostavan odnos između istovremene primjene i primjene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promjena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primjenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje “↓”  \*\* Nekoliko ispitivanja interakcija izvedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.  AUC = zona ispod krive; OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno | | |

Sljedeći medicinski proizvodi/kombinacije nisu imali klinički značajan uticaj na AUC odnos rosuvastatina pri istovremenoj primjeni: Aleglitazar 0,3 mg doza 7 dana; Fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje;

Flukonazol 200 mg 11 dana OD doziranje; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranje; Ketokonazol 200 mg 7 dana BID doziranje; Rifampin 450 mg 7 dana OD doziranje; Silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

Efekti rosuvastatina na istovremeno primijenjene lijekove

**Antagonisti vitamina K**: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, počinjanje sa terapijom ili titriranje doze lijeka Ropuido kod pacijenata koji istovremeno primaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR). Obustava ili smanjivanje doze rosuvastatina može da dovede do smanjenja vrijednosti INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrijednosti INR.

**Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HRT):** Istovremena primjena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodi do povećanja AUC vrijednosti etinilestradiola i norgestrela za 26 %, odnosno 34 %. Ovo povećanje vrijednosti u plazmi treba uzeti u obzir pri izboru doze oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o pacijentima kod kojih su istovremeno primjenjivani rosuvastatin i HRT; stoga se ne može isključiti sličan efekat. Ipak, ova kombinacija je u velikoj mjeri korištena kod žena u kliničkim ispitivanjima i dobro su je podnosile.

**Drugi lijekovi:**

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcije ne očekuje se klinički relevantna interakcija sa digoksinom.

Fusidinska kiselina: Ispitivanja interakcije sa rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom nisu sprovedena.

Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) može biti povećan istovremenom sistemskom primjenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička, farmakokinetička, ili obe) jos uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je neophodna sistemska primjena fusidinske kiseline, treba prekinuti terapiju lijekom Ropuido tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom **(pogledati dio 4.4**).

**Pedijatrijska populacija:**

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih. Stepen interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat.

**4.6. Trudnoća i dojenje**

Primjena lijeka Ropuido je kontraindikovana u trudnoći i tokom perioda dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste određene kontraceptivne mjere.

Pošto su holesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze je veći od koristi terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružaju ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (pogledati dio 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom primjene ovog lijeka, terapiju treba odmah prekinuti.

Rosuvastatin se kod pacova izlučuje u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko kod ljudi (pogledati dio 4.3).

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nije sprovedeno ispitivanje uticaja lijeka Ropuido na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Ipak, na osnovu njegovih farmakodinamičkih svojstava, može se smatrati da lijek Ropuido ne utiče na ovu sposobnost. Tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama treba uzeti u obzir moguću pojavu vrtoglavice tokom terapije.

**4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva koja se javljaju usljed primjene rosuvastatina su uglavnom blaga i kratkotrajna. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, kod manje od 4% pacijenata kod kojih je primjenjivan lijek rosuvastatin, terapija je prekinuta zbog neželjenih dejstava.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Na osnovu kliničkih podataka dobijenih u kliničkim ispitivanjima i obimnog postmarketinškog iskustva, naredna tabela daje pregled profila neželjenih dejstava rosuvastatina. Navedena neželjena dejstva klasifikovana su na osnovu učestalosti i sistema organa.

Sljedeća konvencija korištena je za klasifikaciju i učestalosti neželjenih dejstava:

česta (≥ 1/100 do < 1/10), manje česta (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetka (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), vrlo rijetka (< 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 2. Neželjena dejstva na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sistem organa** | **Česta** | **Manje česta** | **Rijetka** | **Vrlo rijetka** | **Nepoznato** |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |  |  | Trompocitopenija |  |  |
| Poremećaji imunološkog sistema |  |  | Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem |  |  |
| Endokrini poremećaji | Diabetes mellitus1 |  |  |  |  |
| Psihijatrijski poremećaji |  |  |  |  | Depresija |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja  Vrtoglavica |  |  | Polineuropatija  Gubitak memorije | Periferna neuropatija  Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more) |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji |  |  |  |  | Kašalj  Dispneja |
| Gastrointestinalni poremećaji | Konstipacija  Nauzeja  Abdominalni bol |  | Pankreatitis |  | Dijareja |
| Hepatobilijarni poremećaji |  |  | Povišene vrijednosti transaminaza | Žutica  Hepatitis |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |  | Pruritus  Osip  Urtikarija |  |  | Stivens−Džonsonov sindrom  Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Mialgija |  | Miopatija (uključujući miozitis)  Rabdomioliza  Ruptura mišića  Sindrom sličan lupusu | Artralgija | Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama  Imunoposredovana nekrotizujuća miopatija |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  |  |  | Hematurija |  |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki |  |  |  | Ginekomastija |  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Astenija |  |  |  | Edem |
| 1 Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi prije obroka ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30kg/m2, povišeni trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti). | | | | | |

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidencija neželjenih reakcija na lijek zavisi od doze.

**Uticaj na funkciju bubrega:** Kod pacijenata kod kojih je primjenjivan rosuvastatin, primijećena je proteinurija, otkrivena ”dipstik” metodom, pretežno tubularnog porijekla. Promjene vrijednosti proteina u urinu od ”nema” ili ”u tragovima” do ”++” ili više, primijećene su kod < 1 % pacijenata tokom terapije dozama od 10 mg i 20 mg, i kod oko 3 % pacijenata koji su primali dozu od 40 mg. Manji porast vrijednosti od ”nema” ili ”u tragovima” do ”+”, primijećen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili nestaje spontano tokom nastavka terapije. Podaci iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva ne ukazuju na povezanost između proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Kod pacijenata kod kojih je primjenjivan rosuvastatin, primijećena je pojava hematurije, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava rijetka.

**Uticaj na skeletno-mišićni sistem:** Uticaj na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko, rabdomioliza, sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, prijavljeni su kod pacijenata pri primjeni svake doze rosuvastatina, posebno kod doza ˃ 20 mg. Porast koncentracije CK koji zavisi od doze primijećen je kod pacijenata koji primaju rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna. Ukoliko su vrijednosti CK povišene u početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrijednosti), terapiju treba prekinuti (pogledati dio 4.4).

**Uticaj na funkciju jetre:** Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, porast transaminaza u zavisnosti od doze primijećen je kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna.

Prijavljena su sljedeća neželjena dejstva pri primjeni nekih statina:

* Seksualna disfunkcija.
* Rijetki slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno usljed dugotrajne terapije (pogledati dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških poremećaja bubrežne funkcije i teških poremećaja funkcije jetre (koji se uglavnom pokazuju putem povišenih vrijednosti transaminaza jetre) je veća pri dozi od 40 mg.

**Pedijatrijska populacija:** U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 sedmice, primijećeno je da se porast vrijednosti kreatin kinaze (više od deset puta od gornje granice normalnih vrijednosti) i simptomi u mišićima nakon vježbanja i povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod djece i adolescenata nego kod odraslih (pogledati dio 4.4). Što se tiče ostalog, bezbjednosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan bezbjednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Ne postoji posebna terapija u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijente treba liječiti simptomatski i, ako je potrebno, uvesti i druge suportivne mjere. Potrebno je pratiti fukciju jetre i vrijednosti CK. Hemodijaliza nije od koristi u ovom slučaju.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: inhibitori HMG-CoA reduktaze

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* C10AA07

**Mehanizam dejstva**

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin dovodi do povećanja broja hepatičkih LDL receptora na površini ćelije, pojačava preuzimanje i katabolizam LDL čestica i inhibira hepatičku sintezu VLDL čestica, i na taj način smanjuje ukupan broj VLDL i LDL čestica.

**Farmakodinamska dejstva**

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride, a povećava HDL-holesterol.

On takođe smanjuje Apo-B, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (pogledati Tabelu 3).

Rosuvastatin takođe smanjuje koeficijente LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i ne-HDL-C/HDL-C kao i ApoB/ApoA-I.

**Tabela 3. Terapijski odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) u zavisnosti od doze (prilagođena srednja vrijednost promjene u procentima u odnosu na početne vrijednosti)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Doza** | **Br.** | **LDL-C** | **Ukupan holesterol** | **HDL-C** | **TG** | **Ne-HDL-C** | **ApoB** | **ApoA-I** |
| Placebo | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Terapijski efekat je postignut tokom prve sedmice od početka terapije, a 90 % maksimalnog odgovora je postignuto za dvije sedmice. Maksimalan odgovor se obično postiže nakon četiri sedmice i nakon toga se održava.

**Klinička efikasnost i bezbjednost**

Ropuido je efikasan kod odraslih pacijenata sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, nezavisno od rase, pola, dobi i kod posebnih grupa pacijenata kao što su dijabetičari ili pacijenti sa porodičnom hiperholesterolemijom.

Podaci koji su dobijeni na osnovu faze III kliničkog ispitivanja pokazuju da je rosuvastatin efikasan u postizanju ciljnih vrijednosti definisanih od Evropskog udruženja za aterosklerozu (engl. *European* *Atherosclerosis Society* − EAS;1998) u liječenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tip IIa i IIb (sa srednjom početnom vrijednošću LDL holesterola oko 4,8 mmol/L); oko 80% pacijenata koji su dobijali dozu od 10 mg je postiglo EAS ciljne vrijednosti za LDL-holesterol (< 3 mmol/l).

U jednom obimnom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, kod 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom su primjenjivane doze rosuvastatina od 20 mg do 80 mg. Sve doze su imale povoljan efekat na lipidne parametre i ostvareni su terapijski ciljevi. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 sedmica terapije), nivo LDL holesterola je smanjen za 53 %. EAS ciljne vrijednosti za LDL holesterol (< 3 mmol/l) dostiglo je 33 % pacijenata.

U otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, kod 42 pacijenta sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom vršena je procjena odgovora na lijek rosuvastatin od 20 mg do 40 mg. Kod ukupne populacije ispitanika, prosječna redukcija LDL holesterola iznosila je 22 %.

U kliničkim ispitivanjima sa ograničenim brojem pacijenata pokazalo se da rosuvastatin ima dodatnu efikasnost u sniženju triglicerida kada se primjenjuje u kombinaciji sa fenofibratom i povećanju vrijednosti HDL holesterola kada se primjenjuje u kombinaciji sa niacinom (pogledati dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju (engl. *multi-centre, double-blind, placebo-controlled clinical study* − METEOR), 984 pacijenta između 45 i 70 godina, sa niskim rizikom od koronarne bolesti srca (definisanim kao Framingham rizik < 10% za deset godina), sa prosječnom vrijednošću LDL holesterola od 4 mmol/l (154,5 mg/dl), ali sa supkliničkom aterosklerozom (utvrđenom na osnovu debljine karotidne intima medije (engl. *Carotid Intima Media Thickness* − CIMT) su randomizovani u grupu koja je dobijala rosuvastatin od 40 mg jednom dnevno i placebo grupu, tokom dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne CIMT vrijednosti (na 12 tačaka na karotidnoj arteriji) u odnosu na placebo, za – 0,0145 mm godišnje (95 % interval povjerenja – 0,0196, -0,0093; p < 0,0001). Promjena u odnosu na početne vrijednosti je bila – 0,0014 mm godišnje (- 12 % godišnje [nije značajna]) pri primjeni rosuvastatina u poređenju sa progresijom od + 0,0131 mm godišnje (1,12 % godišnje [p < 0,0001]) kod placeba. Nije dokazana direktna povezanost između smanjenja vrijednosti CIMT i smanjenja rizika od pojave kardiovaskularnih događaja. Populacija ispitanika iz METEOR ispitivanja ima nizak rizik od pojave koronarne bolesti srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin od 40 mg. Doza od 40 mg treba da se prepisuje samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom koji imaju visok kardiovaskularni rizik (pogledati dio 4.2).

U ispitivanju Opravdanost primjene statina u primarnoj prevenciji: intervenciono ispitivanje procjene rosuvastatina (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* − JUPITER), vršena je procjena uticaja rosuvastatina na pojavu većih aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja kod 17.802 muškaraca (≥ 50 godina) i žena (≥ 60 godina).

Ispitanici su randomizovani u placebo grupu (n = 8.901) ili grupu koja je primala rosuvastatin od 20 mg jednom dnevno (n = 8.901), i praćeni su u prosjeku dvije godine.

Koncentracija LDL holesterola je smanjena za 45 % (p < 0,001) kod pacijenata koji su primali rosuvastatin u odnosu na pacijente iz placebo grupe.

U naknadnoj analizi podgrupe ispitanika sa visokim rizikom, sa početnom procjenom rizika po Framingamovom skoru ˃ 20 % (1.558 pacijenata), ustanovljeno je značajno smanjenje kombinovanog ishoda kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p = 0,028) pri primjeni rosuvastatina u odnosu na placebo.

Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja izraženo na 1.000 pacijent − godina je bilo 8,8. Ukupan mortalitet je ostao nepromijenjen u ovoj grupi visokog rizika (p = 0,193). U naknadnoj analizi podgrupe pacijenata sa visokim rizikom (ukupno 9.302 pacijenta) sa početnom vrijednošću SCORE rizika ≥ 5 % (predviđenom da obuhvati pacijente koji imaju više od 65 godina), nije došlo do značajnog smanjenja kombinovanog ishoda kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p = 0,0003) pri primjeni rosuvastatina u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja izraženo na 1.000 pacijent − godina je bilo 5,1. Ukupan mortalitet ostao je nepromijenjen u ovoj grupi visokog rizika (p = 0,076).

U JUPITER ispitivanju, 6,6 % pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2 % pacijenata koji su primali placebo prekinulo je terapiju zbog neželjenih događaja. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije su bili: mijalgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bol u abdomenu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) i osip (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najčešći neželjeni događaji čija je stopa veća ili jednaka onoj u placebo grupi su bili: infekcija urinarnog trakta (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bol u leđima (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo), i mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

**Pedijatrijska populacija**

U dvostruko-slijepom, randomizovanom, multicentričnom, placebo-kontrolisanom, dvanaestosedmičnom ispitivanju (n = 176, 97 dječaka i 79 djevojčica) koja je praćena 40-sedmičnom (n = 173, 96 muškaraca i 77 žena), otvorenom fazom sa titracijom doze rosuvastatina, pacijenti uzrasta od deset do 17 godina (Taner stadijum II−V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin 5 mg, 10 mg ili 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 sedmica, a onda su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno tokom 40 sedmica. Na početku ispitivanja, približno 30 % pacijenata je bilo uzrasta između deset i 13 godina i približno 17 % je bilo u Taner stadijumu II, 18 % u Taner stadijumu III, 40 % u Taner stadijumu IV i 25 % u Taner stadijumu V.

Nivo LDL holesterola je snižen za 38,3 % pri dozi od 5 mg rosuvastatina, za 44,6 % pri dozi od 10 mg i za 50 % pri dozi od 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa snižavanjem od 0,7 % kod placeba.

Na kraju 40-sedmičnog, otvorenog titriranja doze do postizanja ciljnih vrijednosti, do maksimalnih 20 mg dnevno, 70 od 173 pacijenta (40,5 %) je postiglo ciljne vrijednosti LDL holesterola < 2,8 mmol/L.

Nakon 52 sedmice terapije tokom ispitivanja, nije primijećen uticaj na rast, tjelesnu masu, ITM ili polnu zrelost (pogledati dio 4.4). Ovo ispitivanje (n = 176) nije pogodno za poređenje rijetkih neželjenih reakcija na lijek.

Rosuvastatin je ispitivan i u dvogodišnjem, otvorenom ispitivanju titriranja do ciljnih vrijednosti, kod 198 djece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta između šest i 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, stadijum po Taneru < II−V). Početna doza za sve pacijente bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Kod pacijenata uzrasta između šest i devet godina (n = 64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a kod pacijenata uzrasta između deset i 17 godina (n = 134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Poslije 24 mjeseca terapije rosuvastatinom, srednja vrijednost smanjenja LDL holesterola od početne vrijednosti, izražena u procentima, izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosila je - 43 % (početna vrijednost: 236 mg/dL, 24. mjesec: 133 mg/dL). Za svaku uzrasnu grupu, srednja vrijednost smanjenja LDL holesterola od početne vrijednosti, izražena u procentima, izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosila je: - 43 % u uzrasnoj grupi od 6 do < 10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dL, 24. mjesec: 124 mg/dL), - 45 % u uzrasnoj grupi od 10 do < 14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dL, 24. mjesec: 124 mg/dL ) i - 35 % u uzrasnoj grupi od 14 do < 18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dL, 24. mjesec: 153 mg/dL).

Primjenom 5 mg, 10 mg i 20 mg rosuvastatina postignute su statistički značajne srednje vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL holesterol, ukupni holesterol, ne-HDL holesterol, odnos LDL i HDL holesterola, odnos ukupnog i HDL holesterola, odnos triglicerida i HDL holesterola, odnos ne-HDL i HDL holesterola, ApoB, odnos ApoB i ApoA-1. Sve ove promjene su ukazale na poboljšanje lipidnih odgovora i održale su se tokom dvije godine.

Nakon 24 mjeseca terapije nisu primijećeni uticaji na rast, tjelesnu težinu, ITM ili polno sazrijevanje (pogledati dio 4.4).

Rosuvastatin je ispitivan u randomizovanom, dvostruko-slijepom, placebo-kontrolisanom, multicentričnom ispitivanju ukrštenog (cross-over) dizajna sa dozom od 20 mg jedanput dnevno u odnosu na placebo, kod 14 djece i adolescenata (uzrasta od šest do 17 godina) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu fazu dijete u trajanju od četiri sedmice, tokom koje su pacijenti liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukrštenu fazu koja se sastojala od šestosedmičnog perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili nakon kog je uslijedio šestosedmični period liječenja placebom, zatim fazu održavanja u trajanju od 12 sedmica tokom koje su svi pacijenti liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Pacijenti koji su pri uključivanju u ispitivanju bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tokom cijelog ispitivanja.

Statistički značajno (p = 0,005) sniženje vrijednosti LDL holesterola (22,3 %, 85,4 mg/dL ili 2,2 mmol/L) uočeno je nakon šest sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na placebo. Uočene su statistički značajne redukcije vrijednosti ukupnog holesterola (20,1 %, p = 0,003), ne-HDL holesterola (22,9 %, p = 0,003), i ApoB (17,1 %, p = 0,024). Takođe je uočeno sniženje vrijednosti TG-a, LDL holesterola/HDL holesterola, ukupnog holesterola/HDL holesterola, ne-HDL holesterola/HDL holesterola, ApoB/ApoA-1 poslije šest sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na placebo. Sniženje vrijednosti LDL holesterola poslije šest sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je bio nakon šest sedmica liječenja placebom, održano je i tokom dvanaestosedmičnog kontinuiranog liječenja. Kod jednog pacijenta je došlo do daljnje smanjenje koncentracije LDL holesterola (8 %), ukupne koncentracije holesterola (6,7 %), i koncentracije ne-HDL holesterola (7,4 %) nakon 6 nedelja terapije dozom od 40 mg poslije povećane titracije.

Tokom produžene otvorene terapije kod 9 od ovih pacijenata koji su liječeni dozom od 20 mg rosuvastatina duže od 90 nedelja, smanjenje koncentracije LDL holesterola je održavana u raspodu od -12,1 % do -21,3 %.

U otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, kod sedmoro djece i adolescenata pogodnih za procjenu (uzrast od osam do 17 godina) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, procenat sniženja vrijednosti LDL holesterola bio je (21 %), ukupnog holesterola (19,2 %) i ne-HDL holesterola (21 %) poslije šest sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bilo je u skladu sa onim posmatranim u spomenutom ispitivanju kod djece i adolescenata s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Evropska Agencija za lijekove je izuzela obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja sa rosuvastatinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji homozigotne porodične hiperholesterolemije, primarne kombinovane (miješane) dislipidemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

**Resorpcija:** Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se postižu oko pet sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je oko 20 %.

**Raspodjela:** Rosuvastatin se u velikoj mjeri preuzima od jetre, koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina je oko 134 L. Oko 90 % rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, posebno za albumin.

**Biotransformacija**: Rosuvastatin podliježe ograničenom metabilizmu (oko 10 %). Rezultati *in vitro* ispitivanja metabolizma u kojima su korišteni humani hepatociti, pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam preko citohroma P450. CYP2C9 je glavni uključeni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj mjeri. Osnovni metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je za oko 50 % manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90 % aktivnosti inhibicije cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

**Eliminacija:** Oko 90 % doze rosuvastatina se izlučuje nepromijenjeno u feces (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali dio se izlučuje u urin. Oko 5 % se izlučuje nepromijenjeno u urin. Prosječno poluvrijeme eliminacije u plazmi je 19 sati. Poluvrijeme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Geometrijska sredina plazma klirensa je oko 50 L/sat (koeficijent varijacije 21,7 %). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transport OATP holesterola. Ovaj transport je važan u hepatičkoj eliminaciji rosuvastatina.

**Linearnost:** Sistemska izloženost rosuvastatina raste proporcionalno sa dozom. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevnih doza.

**Posebne grupe pacijenata**

**Dob i pol:** Dob i pol nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je slična kao kod odraslih dobrovoljaca (pogledati ispod „Pedijatrijska populacija”).

**Rasa:** Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja pokazuju dvostruko povećanje srednje vrijednosti AUC i Cmax kod pripadnika azijskih naroda (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u odnosu na pripadnike bijele rase; kod azijskih Indijaca su srednje vrijednosti AUC i Cmax veće oko 1,3 puta. Farmakokinetičke analize populacije nisu pokazale klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i afroameričke rase.

**Insuficijencija bubrega:** U jednom ispitivanju koje je obuhvatilo pacijente sa različitim stepenima oštećenja bubrega, pokazalo se da blago do umjereno oboljenje bubrega ne utiče na koncentracije rosuvastatina i N-desmetil metabolita u plazmi. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem (CrCl < 30 mL/min) koncentracija u plazmi je bila trostruko veća, a koncentracija N-desmetil metabolita devet puta veća u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju ravnoteže kod pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi bile su oko 50% veće u odnosu na zdrave dobrovoljce.

**Insuficijencija jetre:** U jednom ispitivanju koje je obuhvatilo pacijente sa različitim stepenima oštećenja jetre nije se javila veća izloženost rosuvastatinu kod pacijanata sa Child-Pugh skorom 7 i manje. Ipak, kod dva pacijenta sa Child-Pugh skorom 8 i 9, došlo je do najmanje dvostrukog povećanja sistemske izloženosti u odnosu na pacijente sa nižim Child-Pugh skorom. Nema iskustava sa pacijentima sa Child-Pugh skorom iznad 9.

**Genetski polimorfizam:** Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženošću rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije dobijena u kliničkoj praksi, već se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza rosuvastatina.

**Pedijatrijska populacija:** Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta od deset do 17 ili od šest do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) su pokazale da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata slična ili manja od izloženosti kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidljiva kada je riječ o dozi i vremenu tokom dvogodišnjeg perioda.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbjednosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Specifično testiranje na hERG nije evaluirano. Neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih ispitivanja, ali su uočene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkoj izloženosti: u ispitivanjima toksičnosti nakon ponovljene doze, primijećene su histopatološke promjene jetre, nastale vjerovatno kao posljedica farmakološke aktivnosti rosuvastatina kod miševa, pacova i u nešto manjoj mjeri u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama kod majmuna i pasa uočena je testikularna toksičnost. Reproduktivna toksičnost je pokazana smanjenim brojem okota, smanjenom težinom mladunaca i njihovim preživljavanjem. Ova dejstva su pokazana pri dozama toksičnim za majku, gdje je sistemska izloženost lijeku bila nekoliko puta iznad nivoa terapijske izloženosti.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Tabletno jezgro:

- Celuloza, mikrokristalna;

- Laktoza, monohidrat;

- Krospovidon;

- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

- Magnezijum-stearat.

Film-obloga:

- hipromeloza;

- titan-dioksid (E 171);

- laktoza, monohidrat;

- triacetin;

- gvožđe-oksid, žuti (E 172); (samo za jačinu od 5 mg);

- gvožđe-oksid, crveni (E 172); (10 mg, 20 mg i 40 mg).

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25 °C.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa 10 film tableta, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Ropuido, 30 x 5 mg, film tableta: 04-07.3-1-6765/17 od 11.05.2018.

Ropuido, 30 x 10 mg, film tableta: 04-07.3-1-6764/17 od 11.05.2018.

Ropuido, 30 x 20 mg, film tableta: 04-07.3-1-6766/17 od 11.05.2018.

Ropuido, 30 x 40 mg, film tableta: 04-07.3-1-6767/17 od 11.05.2018.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jul, 2023.