

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Rosix Combi / Росикс Комби 5 mg/10 mg таблети  
Rosix Combi / Росикс Комби 10 mg/10 mg таблети  
Rosix Combi / Росикс Комби 20 mg/10 mg таблети  
rosuvastatin/ezetimibe

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Росикс Комби 5 mg/10 mg таблети  
Секоја таблета содржи 5 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум) и 10 mg езетимиб.  
Експципиенс со познат ефект: лактоза монохидрат 243,89 mg.

Росикс Комби 10 mg/10 mg таблети  
Секоја таблета содржи 10 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум) и 10 mg езетимиб.  
Експципиенс со познат ефект: лактоза монохидрат 238,39 mg.

Росикс Комби 20 mg/10 mg таблети  
Секоја таблета содржи 20 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум) и 10 mg езетимиб.  
Експципиенс со познат ефект: лактоза монохидрат 228,29 mg.

*За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Росикс Комби 5 mg/10 mg таблета: бела или речиси бела, тркалезна, рамна, необложена таблета, со втисната ознака E2 од едната страна и ознака 2 од другата страна. Дијаметар на таблетата е 10 mm.

Росикс Комби 10 mg/10 mg таблети: бела или речиси бела, овална, биконвексна, необложена таблета, со втисната ознака E1 од едната страна и ознака 1 од другата страна. Димензијата на таблетата се 15 x 7 mm.

Росикс Комби 20 mg/10 mg таблети: бела или речиси бела, тркалезна, биконвексна, необложена таблета. Дијаметар на таблетата е 11 mm.



### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Примарна хиперхолестеролемија

Росикс Комби се употребува како додаток на диета при лекување на примарна хиперхолестеролемија како заменска терапија кај возрасни болни кои се соодветно контролирани со истовремено применети поединечни активни материи во иста доза како во фиксната комбинација, но во форма на посебни лекови.

#### Превенција на кардиоваскуларни настани

Росикс Комби е индициран за намалување на ризик од кардиоваскуларни настани како заменска терапија кај болни кои имаат коронарна болест на срцето (КБС) и кои во историјата на болеста имаат акутен коронарен синдром (АКС) и кои се соодветно контролирани со истовремена примена на поединечни активни материи во иста доза како во фиксната комбинација, но во форма на посебни лекови.

## 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

### Дозирање

Росикс Комби е индициран за лекување на хиперхолестеролемија кај возрасни болни кои се соодветно контролирани со посебна употреба на монокомпонентни лекови во иста доза како при препорачаната комбинација.

Болниот треба да биде на соодветна диета за намалување на липидите со која треба да се продолжи и во текот на лекувањето со Росикс Комби таблетите.

Препорачаната дневна доза е една таблета со соодветна јачина, употребена независно од оброкот.

Росикс Комби не погоден како терапија за почеток на лекување. Почетокот на лекувањето или приспособувањето на дозата, ако е потребно, се спроведува исклучиво со употреба на монокомпонентни лекови, а по одредување на соодветни дози, може да се премине на употреба на фиксни комбинации на лекови со соодветна јачина. Росикс Комби 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg таблети не се погодни за лекување на болни кои треба да земаат доза на росувастатин од 40 mg.

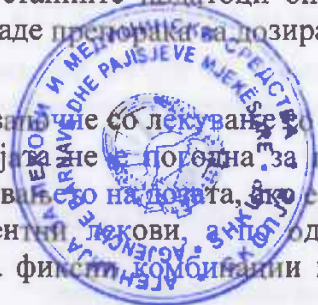
Росикс Комби треба да се зема  $\geq 2$  часа пред или  $\geq 4$  часа по земање на секвестранти на жолчни киселини.

### *Педијатриска популација*

Безбедноста и делотворноста на употребата на Росикс Комби таблетите кај деца помлади од 18 години не се уште утврдени. Моментално достапните податоци опишани се во поглавјето 4.8, 5.1 и 5.2, меѓутоа не е возможно да се даде препорака за дозирањето.

### *Употреба кај постари болни*

Кај болни постари од 70 години се препорачува да се започне со лекување со доза од 5 mg росувастатин (видете го поглавјето 4.4). Комбинацијата не е погодна за почетокот на лекувањето. Почетокот на лекувањето или приспособувањето на дозата, ако е потребно, се спроведува исклучиво со употреба на монокомпонентни лекови, а по одредување на соодветни дози, може да се премине на употреба на фиксни комбинации на лекови со соодветна јачина.



### *Дозирање кај болни со оштетена функција на бубрезите*

Не е потребно приспособување на дозата кај болни со благо до умерено оштетување на функцијата на бубрезите.

Кај болни со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс креатинин <60 ml/min) препорачана почетна доза на росувастатин е 5 mg. Фиксната комбинација на лекови не е погодна за почеток на лекувањето. За почеток на лекувањето или при менување на дозата треба да се употребуваат монокомпонентни лекови.

Кај болни со тешко оштетување на функцијата на бубрезите контраиндицирана е употреба на росувастатин во сите дози (видете ги поглавјата 4.3 и 5.2).

### *Дозирање кај болни со оштетена функција на црниот дроб*

Кај болни со благо оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh степен од 5 до 6) не е потребно приспособување на дозата. Не се препорачува лекување со лекот Росикс Комби кај болни со умерено (Child-Pugh степен од 7 до 9) или тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh степен поголем од 9) (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2). Росикс Комби е контраиндициран кај болни со активна болест на црниот дроб (видете го поглавјето 4.3).

### *Раса*

Зголемена системската изложеност на росувастатин е забележана кај Азијци (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2). Препорачана почетна доза на росувастатин е 5 mg за болни од азиско потекло. Фиксната комбинација на лекови не е погодна за почеток на лекувањето. За почеток на лекувањето или приспособување на дозата треба да се употребуваат монокомпонентни лекови.

### *Генетски полиморфизам*

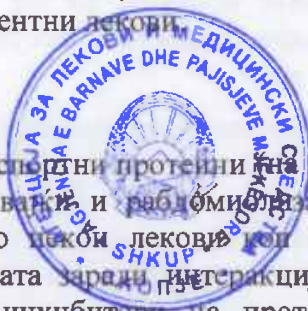
Познати се специфични видови на генски полиморфизам кои можат да доведат до зголемена изложеност кон росувастатин (видете го поглавјето 5.2). За болни за кои се знае дека имаат такви специфични видови на полиморфизам се препорачува пониска дневна доза од лекот Росикс Комби.

### *Дозирање кај болни со предиспонирачки фактори за миопатија*

Кај болни со предиспонирачки фактори за миопатија препорачана почетна доза на росувастатин е 5 mg (видете го поглавјето 4.4). Фиксната комбинација на лекови не е погодна за почеток на лекувањето. За почеток на лекувањето или при приспособување на дозата треба да се употребуваат монокомпонентни лекови.

### *Истовремено употребени лекови*

Росувастатинот е супстрат на различни транспортни протеини (на пр. OATP1B1 и BCRP). Зголемен е ризикот од миопатија (вклучувајќи и рабдомиолиза) кога Росикс Комби таблетите се употребуваат истовремено со некои лекови кои можат да ја зголемат концентрацијата на росувастатин во плазмата заради интеракција со тие транспортни протеини (на пр. циклоспорин и некои инхибитори на протеазата, вклучувајќи ја



комбинацијата ритонавир со атазанавир, лопинавир и/или типранавир (видете ги поглавјата 4.4 и 4.5).

Кога е тоа можно, треба да се разгледа употребата на алтернативни лекови и по потреба да се разгледа и привремено прекинување на лекувањето со Росикс Комби таблетите. Во ситуации кога истовремената употреба на наведени лекови со Росикс Комби таблетите е неизбежна, треба внимателно да се разгледа користа и ризикот од истовремена употреба како и приспособување на дозата на росувастатин (видете го поглавјето 4.5).

### Начин на употреба

За орална употреба.

Росикс Комби таблетите треба да се земаат секој ден во исто време, независно од оброкот. Таблетата треба да ја проголтате цела, со вода.

## **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Росикс Комби таблетите се контраиндицирани:

- кај болни преосетливи кон активната материја (росувастатин, езетимиб) или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.
- кај болни со активна болест на црниот дроб, вклучувајќи и необјаснето, трајно зголемување на вредностите на серумските трансаминази или кое било зголемување на вредностите на серумските трансаминази кое е поголемо од 3 пати над горната граница на нормалните вредности.
- за време на бременост или доење и кај жени во фертилна возраст кои не користат соодветни контрацептивни мерки.
- кај болни со тешко оштетување на бубрезите (клиренс на креатининот <30 ml/min.)
- кај болни со миопатија
- кај болни кои истовремено добиваат комбинација на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (видете го делот 4.5).
- кај болни кои истовремено примаат циклоспорин (видете ги поглавјата 4.4, 4.5 и 5.2).

## **4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА**

### Ефекти врз скелетните мускули

Ефекти врз скелетните мускули, на пр. мијалгија, миопатија и ретко рабдомиолиза, забележани се кај болни лекувани со росувастатин во сите терапевски дози, а особено при дози поголеми од 20 mg.

По ставање на езетимиб на пазар, пријавени се случаи на миопатија и рабдомиолиза. Но пријавени се многу ретки случаи на рабдомиолиза при монотерапија со езетимиб и многу ретки случаи при додавање на езетимиб на други лекови за кои се знае дека се поврзани со зголемување на ризикот од рабдомиолиза. Ако се сомнева за миопатија врз основа на мускулни симптоми или ако е потврдена со вредностите на креатин киназата, треба веднаш да се престане со употреба на езетимиб кој биле друг статин и кои било лекови за кои се знае дека се поврзани со зголемување на ризикот од рабдомиолиза, а кои болниот

истовремено ги употребува. Сите болни кои почнуваат да го употребуваат лекот треба да се известат веднаш да пријават каква било необјаснета болка, чувствителност или слабост во мускулите (видете го поглавјето 4.8).

#### Одредување на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не би требало да се одредува по напорно вежбање или кога постои каква било прифатлива алтернативна причина за зголемување на вредноста на СК кој може да влијае врз интерпретацијата на резултатот.

Ако вредностите на СК се значајно зголемени (повеќе од 5 пати над горната граница на нормалните вредности), заради потврда на наодите мерењето треба да се повтори во рамките од 5 до 7 дена. Ако повтореното тестирање ги потврди почетните вредности на СК повеќе од 5 пати над горната граница на нормалните вредности, лекувањето не смее да се започне.

#### *Пред лекување*

Росикс Комби, како и другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, треба да се пропишуваат со претпазливост на болни со предиспонирачки фактори за миопатија/рабдомиолиза. Тие фактори се:

- оштетување на функцијата на бубрезите
- хипотиреоза
- лична или семејна анамнеза на наследните мускулни болести
- историја на мускулна токсичност со друг инхибитор на HMG-CoA на редуктазата или фибрат
- злоупотребата на алкохол
- постари од 70 години:
- ситуации во кои може да дојде до зголемување на концентрацијата во плазмата (видете го поглавјето 5.2)
- истовремената употреба на фибрати.

Кај такви болни треба да се разгледа ризикот во однос на можната корист од лекувањето и се препорачува клинички надзор. Ако вредностите на СК се значително зголемени (повеќе од 5 пати над горната граница на нормалните вредности), лекувањето не смее да се започне.

#### *За време на лекувањето*

Болните треба да се замолат веднаш да пријават необјаснети мускулни болки, слабост или грчеви, особено ако се поврзани со малаксаност или треска. Кај тие болни треба да се одреди вредноста на СК. Лекувањето треба да се прекине доколку вредностите на СК значително се зголемени (повеќе од 5 пати над горната граница на нормалните вредности) или ако мускулните симптоми се сериозни и секојдневно предизвикуваат непријатност (дури и тогаш ако вредностите на СК се зголемени помалку од 5 пати во однос на горната граница на нормалните вредности). Рутинско следење на вредностите на СК кај асимптоматските болни не е оправдано.

Многу ретко се пријавени извештаи за имунолошки посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време или по лекување со статини, вклучувајќи и росувастатин. IMNM клинички е карактеризирана со слабост на проксималните мускули и зголемени нивоа на креатин киназа кои не се повлекуваат и покрај прекинување на лекувањето со статин.

При клиничките испитувања немало докази за зголемени ефекти на скелетните мускули кај мал број болни кои истовремено примале росувастатин и некој друг лек. Меѓутоа, зголемена инциденција на миозитис и миопатија забележана е кај болни кои примале некои други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно со деривати на фибратна киселина вклучувајќи гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антимикотици, инхибитори на протеазата и макролидни антибиотици. Гемфиброзилот го зголемува ризикот од миопатија кога се употребува истовремено со некои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Заради тоа комбинацијата на лекот Росикс Комби и гемфиброзил не се препорачува. Користа од идните промени на вредностите на липидите при комбинирана примена на Росикс Комби таблетите со фибрати или ниацин треба внимателно да се процени во однос на потенцијалните ризици од такви комбинации.

Росикс Комби таблетите не смее да употребуваат болни со акутни, тешки состојби кои упатуваат на миопатија или предиспозиција за развој на затајување на бубрезите како последици на рабдомиолиза (на пр. сепса, хипотензија, поголеми хируршки зафати, траума, тешки метаболички, ендокрини и електролитски нарушувања или неконтролирани напади).

#### Ефекти врз црниот дроб

При контролирани испитувања на истовремена примена кај пациенти кои добивале езетимиб со статин, забележано е последователно зголемување на трансaminaзите (еднакво или повеќе од 3 пати над горната граница на нормалните вредности).

Се препорачува да се проверат вредностите на функцијата на црниот дроб 3 месеци по почетокот на лекувањето со росувастатин. Ако нивото на серумските трансaminaзи е 3 пати повисока од горната граница на нормалните вредности, потребно е да се прекине со употреба на росувастатин или да се намали применетата доза.

Кај болни со секундарна хиперхолестеролемија која е предизвикана од хипотиреоза или од нефротски синдром, треба да се лекува основната болест пред почеток на лекувањето со Росикс Комби таблетите.

Заради непознат ефект на зголемена изложеност кон езетимиб кај болни со умерено или тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, примената на Росикс Комби таблетите не се препорачува (видете го поглавјето 5.2).

#### Ефекти врз на функцијата на бубрезите

Протеинурија, откриена со индикаторска лента, главно тубуларна, забележана кај болни кои се лекувани со повисоки дози на росувастатин, особено со доза од 40 mg, била во повеќето случаи минлива или повремени. Протеинуријата не се покажала како предиктор на акутна или прогресивна болест на бубрезите (видете го поглавјето 4.8).



### Фузидинска киселина

Росикс Комби таблетите не смее да се применуваат со системски формулации на фузидинска киселина или пред да помине 7 дена по лекувањето со фузидинска киселина. Кај болни кои неопходно треба да се лекуваат со фузидинска киселина, примената на статин треба да се прекине за време на лекувањето со фузидинска киселина. Пријавени се случаи на појава на рабдомиолиза (вклучувајќи и со смртен резултат) кај болни кои примале фузидинска киселина во комбинација со статини (видете го поглавјето 4.5). Болниот треба да се упати веднаш да побара совет од лекар ако почувствува болки во мускулите или слабост и преосетливост на мускулите.

Лекувањето со статин може повторно да се воведо седум дена по земањето на последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни околности, кога е потребно долготрајно лекување со фузидинска киселина, на пр. при лекување на тешки инфекции, потребата од истовремена примена на Росикс Комби таблетите и фузидинска киселина треба да се разгледа од случај до случај и пациентот да се стави под строг медицински надзор.

### Раса

Фармакокинетичките испитувања на росувастатин покажуваат зголемена изложеност кон росувастатин кај Азијци во споредба со припадниците од белата раса (видете го поглавјето 4.2 и 5.2).

### Инхибитори на протеазата

Забележана е зголемена системска изложеност на росувастатин кај лица кои росувастатинот го примале истовремено со различни инхибитори на протеазата во комбинација со ритонавир. Треба да се разгледа и користа од намалување на липидите со примена на лекот Росикс Комби кај болни заразени со ХИВ кои примаат инхибитори на протеазата и можност за зголемување на концентрацијата на росувастатин во плазмата при воведување и зголемување на дозата на росувастатин кај болни лекувани со инхибитори на протеазата. Не се препорачува истовремена примена со одредени инхибитори на протеазата без приспособување на дозата на лекот Росикс Комби (видете го поглавјето 4.2 и 4.5).

### Интерстицијална болест на белите дробови

Интерстицијална болест на белите дробови била пријавувана во исклучителни случаи, за време на лекувањето со некои статини, особено за време на долготрајното лекување (видете го поглавјето 4.8). Симптомите на болеста можат да вклучат диспнеја, непродуктивна кашлица и вдишување на општата состојба (замор, губење на тежина и треска). Ако се посомнева дека болниот развива интерстицијска болест на белите дробови, потребно е да се прекине со лекување со статини.

### Дијабетес мелитус



Постојат докази кои укажуваат на тоа дека лековите од групата на статини го подигнува нивото на глукоза во крвта, а кај одделни болни со висок ризик за настанување на иден дијабетес можат да го продуцираат нивото на хипергликемија која треба да се лекува како дијабетес. Овој ризик, меѓутоа, е надминат со редукција на васкуларниот ризик со статини и затоа не би требало да биде причина за прекинување на лекувањето со статини. Болните со ризик со (со вредности на глукозата на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се надгледува клинички и биохемиски во согласност со националните насоки.

При испитувањето JUPITER зачестеноста на пријава на дијабетес мелитус била 2,8% за росувастатин и 2,3% за плацебо, главно кај болни кај кои вредноста на глукозата во крвта на гладно изнесувала 5,6 до 6,9 mmol/l.

### Фибрати

Безбедноста и делотворноста од истовремена примена на езетимиби и фибрати не е утврдена.

Ако се сомнева на холелитијаза кај болни кои употребуваат Росикс Комби и фенофибрати, индицирани се анализи на жолчен меур, и употребата на лекот треба да се прекине (видете ги поглавјата 4.5 и 4.8).

### Антикоагуланси

Ако Росикс Комби таблетите се додадат на варфарин, на друг кумарински антикоагуланс или флуиндион, потребно е соодветно да се надгледува меѓународниот нормализиран сооднос, INR (анг. *International Normalised Ratio*) (видете го поглавјето 4.5).

Циклоспорин: Видете ги поглавјата 4.3 и 4.5

### Педијатриска популација

Безбедноста и делотворноста на употребата на Росикс Комби таблетите кај деца помлади од 18 години не се уште утврдени, затоа за таа возрасна група употребата на лекот не се препорачува.

### Болести на црниот дроб и алкохол

Росикс Комби треба претпазливо да се употребува кај болни кои консумираат прекумерни количини на алкохолни пијалаци и/или имаат болест на црниот дроб во анамнезата.

### Тешки кожни несакани дејства

Пријавени се тешки несакани дејства на кожата, вклучително и Стивенс-Џонсон синдром (SJS) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), кои можат да бидат опасни по живот или смртоносни, забележани се при примена на росувастатин. Во моментот на пропишување на терапијата, пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите на тешките кожни реакции и тие треба внимателно да се следат. Доколку се појават знаци и симптоми



кои укажуваат на овие реакции, лекувањето со Росикс Комби треба веднаш да се прекине и да се разгледа заменско лекување.

Ако при употреба на Росикс Комби пациентот развил сериозна реакција како SJS или DRESS, лекувањето Росикс Комби кај овие пациенти не смее во ниту еден момент повторно да се започне.

#### Лактоза

Росикс Комби таблетите содржат лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на Лал-лактаза или со малапсорпција на глюкоза-галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

#### Натриум

Росикс Комби таблетите содржат натриум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по таблета, односно занемарливи количини на натриум.

## **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА**

### Контраиндикации

**Циклоспорин:** За време на истовремена употреба на росувастатин и циклоспорин, вредностите на површината под кривата (AUC) на росувастатин биле просечно 7 пати поголеми од оние кај здрави доброволци (видете го поглавјето 4.3). Истовремената употреба не влијаела врз концентрацијата на циклоспорин во плазмата.

Истовремената употреба на лекот Росикс Комби и циклоспорин е контраиндицирана (видете го поглавјето 4.3).

При испитување во кое се испитувало осум пациенти со трансплантиран бубрег и клиренс на креатининот од > 50 ml/min на стабилни дози на циклоспорин, една доза на езетимиб од 10 mg резултирала со зголемување од 3,4 пати (распон од 2,3 до 7,9-пати) со средна вредност на AUC за вкупен езетимиб во споредба со здравата популација од другото испитување која примала само езетимиб (n=17). При едно друго испитување, кај пациент со трансплантиран бубрег и дијагностицирано тешко оштетување на функцијата на бубрезите кој примал циклоспорин со други лекови, забележана е 12-пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб во споредба со испитаници од контролна група кои истовремено примале само езетимиб. Во вкрстени испитувања со два периоди 12 здрави испитаници за време на 8 дена секојдневно употребувале 20 mg езетимиб и седмиот ден еднократна доза на циклоспорин од 100 mg што резултирало со зголемување на просечната AUC вредност на циклоспоринот од 94% (распон од 10% намалување до 51% зголемување) во споредба со употреба само на еднократна доза на циклоспорин од 100 mg. Контролираното испитување на ефектот од истовремена примена на езетимиб на изложеноста на циклоспорин кај пациенти со трансплантиран бубрег не е спроведена.

Комбинации кои не се препорачуваат



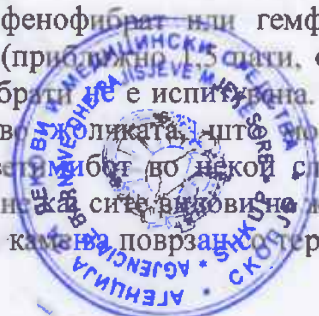
Инхибитори на протеазата: Иако точниот механизам на интеракција не е познат, при истовремена употреба на инхибиторите на протеазата може значително да се зголеми изложеноста кон росувастатин (видете ја табелата во поглавјето 4.5). На пример, при испитување на фармакокинетиката, истовремената употреба на 10 mg росувастатин и комбинација на лекот која содржи два инхибитори на протеазата (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) кај здрави испитаници била поврзана со околу трикратно зголемување AUC и седумкратно зголемување на  $C_{max}$  росувастатин. Затоа употребата на росувастатин кај пациенти кои истовремено употребуваат некои комбинации на инхибитори на протеазата треба да се разгледа по внимателно одредување на приспособувањето на дозата на росувастатин врз основа на очекуваното зголемување на изложеноста кон росувастатин (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4 и табелата во поглавјето 4.5). Комбинацијата не е погодна за почетокот на лекувањето. Почетокот на лекувањето или приспособувањето на дозата, доколку е потребно, треба да се спроведе само со употреба на монокомпонентни лекови, а по одредување на соодветни дози, може да се премине на фиксна комбинација со соодветна јачина.

Инхибитори на транспортни протеини: Росувастатинот е супстрат на одредени транспортни протеини, вклучувајќи и транспортерот за складирање во црниот дроб OATP1B1 и ефлуксен транспортер BCRP. Истовремената употреба на лекот Росикс Комби со лекови кои се инхибитори на тие транспортни протеини може да доведе до зголемување на концентрацијата на росувастатин во плазмата и зголемување на ризикот од миопатија (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4 и табелата во поглавјето 4.5).

Гемфиброзил и други лекови за намалување на липидите: истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил резултирала двојно со поголеми вредности на  $C_{max}$  и AUC на росувастатин (видете го поглавјето 4.4). Врз основа на податоците добиени од испитувањата на специфични интеракции, не се очекува релевантна фармакокинетичка интеракција со фенофибрат, но можна е фармакодинамичка интеракција.

Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и ниацин (никотинска киселина) во дози кои ги намалуваат липидите (доза од 1 g/ден или повеќе) го зголемуваат ризикот од миопатија ако се даваат истовремено со инхибитори на редуктазата на HMG- CoA, веројатно затоа што и сами можат да предизвикаат миопатија при монотерапија.

Кај пациенти кои примаат фенофибрат и езетимиб, лекарите треба да бидат свесни од можен ризик од холелитијаза и болести на жолчен меур (видете ги поглавјата 4.4 и 4.8). Ако се сомнева на холелитијаза кај болни кои употребуваат езетимиб и фенофибрати, индицирани се анализи на жолчен меур, и употребата на лекот треба да се прекине (видете го поглавјето 4.8). Истовремена употреба со фенофибрат или гемфиброзил благо ја зголемила вкупната концентрација на езетимиб (приблизно 1,5 пати, односно 1,7 пати). Истовремена употреба на езетимиби и други фибрати не е испитувана. Фибратите можат да го зголемат излучувањето на холестерол во жолчката, што може да доведе до холелитијаза. При испитувања врз животни, езетимибот во некои случаи го зголемил холестеролот во жолчката во жолчниот меур, но не кај сите видови на животни (видете го поглавјето 5.3). Ризик од настанување на жолчни камења поврзано со терапевтска употреба на езетимиб не може да се исклучи.



Фузидинска киселина: Ризикот од миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза, може да биде зголемен со истовремена системска употреба на фузидинска киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (без оглед дали се работи за фармакодинамичка или фармакокинетичка, или двете) не е познат. Пријавени се случаи на рабдомиолиза (вклучувајќи и некои фатални) кај болни кои ја примале оваа комбинација.

Ако лекувањето со фузидинска киселина за системска употреба е неопходно, употребата на росувастатин треба да се прекине за време на целото траење на лекувањето со фузидинска киселина. Видете го исто така поглавјето 4.4.

### Други интеракции

Антациди: При употреба на росувастатин истовремено со суспензија на антациди која содржела алуминиум и магнезиум хидроксид се намалила концентрацијата на росувастатин во плазмата за околу 50%. Тој ефект се ублажил кога антацидот е употребен 2 часа по росувастатинот. Клиничкото значење на таа интеракција не е испитувано.

Истовремената употреба на антацид ја намалила брзината на апсорпцијата на езетимиб, но не влијаела врз биорасположивоста на езетимибот. Намалената брзина на апсорпција не се смета за клинички значајна.

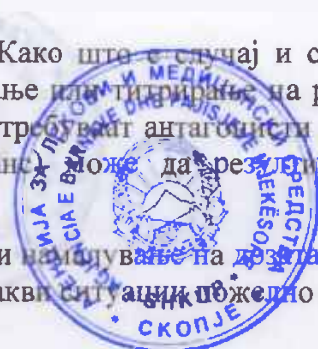
Еритромицин: Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин резултирала со намалување на површината под кривата (AUC)<sub>0-t</sub> од 20% и намалување на максималната концентрација на Стах од 30% росувастатин. Таа интеракција може да биде последица на зголемен мотилитет на цревата предизвикан од еритромицин.

Цитохром P450 ензимите: Резултатите од испитувањата *in vitro* и *in vivo* покажуваат дека росувастатинот не е ниту инхибитор ниту индуктор на изоензимите на цитохром P450. Покрај тоа, росувастатинот е слаб супстрат на тие изоензими. Затоа не се очекуваат интеракции меѓу лековите кои би биле последица од метаболизмот посредуван од цитохром P450. Не се забележани значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор CYP2A6 и CYP3A4).

При претклинички испитувања се покажало дека езетимибот не ги индуцира ензимите на цитохром P450 кои учествуваат во метаболизмот на лековите. Не се забележани никакви клинички значајни фармакокинетички интеракции помеѓу езетимиб и лекови кои се метаболизираат преку цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

Антагонисти на витамин К: Како што е случај и со други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, почеток на лекување или титрирање на росувастатин според поголеми дози кај болни кои истовремено употребуваат антагонисти на витамин К (на пр. варфарин или друг кумарински антикоагуланс) може да резултира со зголемување на INR (анг. *International Normalised Ratio*).

Прекинувањето на употреба или намалување на дозата на росувастатин може да резултира врз намалувањето на INR. Во такви ситуации пожелно е соодветно следење на INR.



При испитувањето на 12 здрави возрасни мажи истовремена употреба на езетимиб (10 mg еднаш дневно) немала значаен ефект врз биорасположивоста на варфарин и протромбинското време. Меѓутоа, по ставање на лекот во промет имало пријави за зголемена вредност на INR кај болни лекувани со варфарин или флуиндион на кои е додаден езетимиб. Ако Росикс Комби таблетите се додадат на варфарин, на друг кумарински антикоагуланс или на флуиндион, потребно е соодветно да се надгледува меѓународниот нормализиран сооднос (INR) (видете го поглавјето 4.4).

Перорални контрацептиви и хормонско-заменска терапија: При истовремена употреба на росувастатин и перорален контрацептив се зголемила AUC вредноста на етинилестрадиол за 26%, и норгестрел за 34%. При изборот на дози на перорални контрацептиви треба се земе во предвид и зголемувањето на вредноста во плазмата. Нема податоци за фармакокинетка за лица кои истовремено употребуваат росувастатин и ХНЛ и затоа сличен ефект не може да се исклучи. Но таа комбинација обемно е испитана кај жени при клиничките испитувања и добро се поднесувала.

При клиничките испитувања на интеракција на лекови, езетимибот не влијаел врз фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Холестирамин: Истовремената употреба на холестирамин довела до пад на средната површина под кривата (AUC) на вкупниот езетимиб (езетимиб + езетимиб глукуронид) за околу 55%. Ако на холестираминот му се додаде езетимиб, заради оваа интеракција може да дојде до послабо дополнително намалување на ЛДЛ холестеролот (видете го поглавјето 4.2).

Езетимиб: При употреба на 10 mg росувастатин истовремено со 10 mg езетимиб AUC вредноста на росувастатин се зголемила за 1,2 пати кај пациенти со хиперхолестеролемија (табела 1). Не може да се исклучи фармакодинамичката интеракција на росувастатин и езетимиб во смисла на несакано дејство (видете го поглавјето 4.4). Ризикот од тие настани може затоа да се зголеми при истовремена употреба на езетимиб и росувастатин. Се препорачува соодветен клинички надзор кај такви болни.

Тикагрелор: Тикагрелорот може да предизвика бубрежна инсуфициенција и може да влијае на излучувањето на росувастатинот преку бубрезите, зголемувајќи го ризикот од акумулација на росувастатин. Во некои случаи, истовремената употреба на тикагрелор и росувастатин довела до намалување на бубрежната функција, зголемување на нивото на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза. Се препорачува да се контролира бубрежната функција и нивото на креатин фосфокиназа при истовремена примена на тикагрелор и росувастатин.

Други лекови: Врз основа на резултатот од испитувањата на специфични интеракции, не се очекува клинички значајна интеракција на росувастатин и дигоксин.

При клиничките испитувања на интеракција на лекови, езетимибот при истовремена употреба не влијаел врз фармакокинетиката на дансонот, декстрометорфанот, дигоксинот, глипизидот, толбутамидот или мидазоламот. Циметидинот при истовремена употреба со езетимиб не влијаел врз биорасположивоста на езетимибот.



**Интеракции кои бараат приспособување на дозата на росувастатин (видете ја табелата во продолжение):** Кога росувастатинот треба да се употребува со други лекови кои ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозата на росувастатин треба да се приспособи. Почнете со доза на росувастатин од 5 mg еднаш дневно ако очекуваното зголемување на изложеност (AUC) приближно е двојно или поголемо. Максималната дневна доза треба да се приспособи така што очекуваната изложеност на росувастатин не ја премине онаа која се постигнува со употреба на дневна доза на росувастатин од 40 mg кога се зема без пропратни лекови кои можат да предизвикаат интеракција, на пример доза од 20 mg росувастатин со гемфиброзил (зголемување од 1,9 пати) и доза од 10 mg росувастатин со комбинација на атазанавир/ритонавир (зголемување од 3,1 пати).

Ако се забележи дека лекот ја зголемува AUC на росувастатин помалку од 2 пати, почетната доза не треба да се намалува, но треба да се внимава при зголемување на дозата на росувастатин над 20 mg.

Табела 1. Ефект од истовремено употребени лекови на изложеноста на росувастатин (AUC; во низ кој опаѓа по големината на ефектот) од објавените клинички испитувања

Режим на дозирање на лекот кој предизвикува интеракција	Режим на дозирање на росувастатин	Промена на AUC* росувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg- 100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) OD, 15 дена	10 mg, една доза	7,4 пати ↑
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg	10 mg OD, 10 дена	7,1 пати ↑
Даролутамид 600 mg BID, 5 дена	5 mg, една доза	5,2 пати ↑
Регорафениб 160 mg, OD, 14 дена	5 mg, една доза	3,8 пати ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, една доза	3,1 пати ↑
Симепревир 150 mg OD, 7 дена	10 mg, една доза	2,8 пати ↑
Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, една доза	2,7 пати ↑
Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg OD/ дасабувир 400 mg BID, 14 дена	5 mg, една доза	2,6 пати ↑
Гразопревир 200 mg/ елбасвир 50 mg OD, 11 дена	10 mg, една доза	2,3 пати ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 200 mg OD, 7 дена	10 mg, една доза	2,2 пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена	20 mg OD, 7 дена	2,1 пати ↑
Клопидогрел 300 mg во ударна доза и 75 mg дополнително 75 mg после 24 часа	20 mg една доза	2 пати ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	10 mg, една доза	1,9 пати ↑

Елтромбопаг 75 mg OD, 5 дена	10 mg, една доза	1,6 пати↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена	10 mg OD, 7 дена	1,5 пати↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена	10 mg, една доза	1,4 пати↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е достапно	1,4 пати↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дена	10 mg, една доза	1,4 пати↑**
Езетимиб 10 mg OD, 14 дена	10 mg OD, 14 дена	1,2 пати↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дена	10 mg, една доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дена	40 mg, 7 дена	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дена	10 mg, една доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дена	10 mg, 7 дена	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дена	20 mg, една доза	↔
Кетоконазол 200 mg BID, 7 дена	80 mg, една доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дена	80 mg, една доза	↔
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	80 mg, една доза	20% ↓
Баикалин 50 mg TID, 14 дена	20 mg, една доза	47% ↓

\* Податоците изразени како повеќекратна промена претставуваат едноставен сооднос помеѓу употребата на росувастатин во наведената комбинација и самостојно. Податоците изразени како % на промената претставуваат % разлика во однос на употребата на росувастатин. Порастот е прикажан како “↑”, без промена како “↔”, намалување како “↓”

\*\*Спроведени се повеќе испитувања на интеракција со различни дози на росувастатин, во табелата е прикажан најзначајниот сооднос

AUC =површина под кривата; OD = еднаш дневно; BID = два пати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно

Комбинацијата не е погодна за почетокот на лекувањето. Почетокот на лекувањето или приспособувањето на дозата, според потреба треба да се спроведе само со употреба на монокомпоненти, а по одредување на соодветни дози, може да се премине на фиксна комбинација со соодветна јачина.

### Педијатриска популација

Испитувањата на интеракциите спроведени се само кај возрасни лица.

## 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕННОСТ И ДОЕЊЕ

Росикс Комби е контраиндициран за време на бременост или доење.

Жените на фертилна возраст треба да користат соодветна контрацепција.



## Бременост

### *Росувастатин:*

Бидејќи холестеролот и другите производи од биосинтезата на холестерол се клучни за развој на плодот, можниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктаза за време на бременост има поголема тежина од предноста на лекувањето за време на бременост. Испитувањата врз животните даваат ограничени докази за репродуктивна токсичност (видете го поглавјето 5.3). Ако пациентката забремени за време на употребата на лекот Росикс Комби, лекувањето веднаш треба да се прекине.

### *Езетимиб:*

Нема достапни клинички податоци за употреба на езетимиб за време на бременост.

Испитувањата за употребата на езетимиб при монотерапија кај животни не покажала директен или индиректен штетен ефект врз бременоста, развојот на ембрионот и фетусот, породување или развој после раѓање (видете го поглавјето 5.3).

## Доење

### *Росувастатин:*

Росувастатинот се излучува во млекото на стаорците. Нема податоци за излучување на росувастатин во мајчиното млеко кај луѓе (видете го поглавјето 4.3).

### *Езетимиб:*

Испитувањата врз стаорци покажале дека езетимибот се излучува во млекото. Не е познато дали се излучува езетимибот кај луѓе во мајчиното млеко.

## Плодност

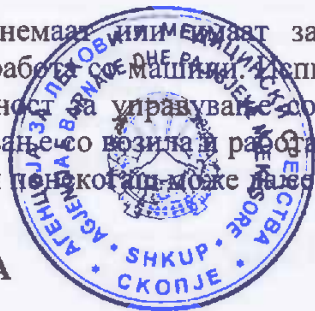
Нема достапни податоци од клиничките испитувања за ефекти од езетимиб врз плодноста кај луѓе. Езетимибот не влијаел врз плодноста на мажјаци и женки на стаорци (видете го поглавјето 5.3).

## **4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Росикс Комби таблетите немаат занемарлив ефект врз способноста за управување со возила и за работа со машини. Испитувања на влијанието на росувастатин и/или езетимиб врз способност за управување со возила и за работа со машини не се спроведени. Но при управување со возила и работа со машини треба да се има во предвид дека при употреба на лекови понекогаш може да се појави вртоглавица.

## **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Краток преглед на безбедносниот профил



Несаканите дејства при употреба на росувастатин генерално се благи и минливи. Од контролираните клинички испитувања заради несакани дејства при употреба на росувастатин повлечено е помалку од 4% испитаници.

При клиничките испитувања во траење до 112 седмици 2396 болни употребувало 10 mg езетимиб еднаш на ден како монотерапија, а 11308 болни во комбинација со статин и 185 болни во комбинација со фенофибрат. Несаканите дејства биле обично со блага и минлива природа. Вкупната зачестеност на несаканите дејства била слична помеѓу групите кои примале езетимиб и плацебо. Слично на тоа, зачестеноста на прекинувањето на учеството во испитувањето заради несакани дејства исто така била слична помеѓу групите кои примале езетимиб и плацебо.

Според достапните податоци, при клинички испитувања 1 200 лица употребувале росувастатин и езетимиб во комбинации. Како што е објавено во литературата, најчести несаканите дејства поврзани со употребата на росувастатин и езетимиб во комбинирана терапија на лекување на болни со хиперхолестеролемија се зголемени трансминази на црниот дроб, гастроинтестинални тешкотии и болка во мускулите. Тоа се познати несакани ефекти на активните материи. Но не може да се исклучи фармакодинамичката интеракција на росувастатин и езетимиб во смисла на несакано дејство (видете го поглавјето 5.2).

#### Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста, на следниот начин: често (1/100 и <1/10), помалку често (1/1000 и <1/100), ретко (1/10 000 и <1/1000), многу ретко (<1/10 000), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Класификација на органските системи MedDRA	Често	Помалку често	Ретко	Многу ретко	Непознато
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			Тромбоцитопенија <sup>2</sup>		
Нарушувања на имунолошкиот систем			реакции на преосетливост, вклучувајќи и ангиоедем <sup>2</sup>		Анафилаксија
Ендокрини нарушувања	диабетес мелитус <sup>1,2</sup>				
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		намален апетит <sup>3</sup>			
Психијатриски нарушувања					Алергија <sup>2,3</sup>





Нарушаване на нервния систем	Лавоболка <sup>2,4</sup> , вротглавница <sup>2</sup>	Парезизия <sup>4</sup>	Парезизия <sup>4</sup>	Губе на памтеето <sup>2</sup>	Полиневропатия <sup>2</sup> , периферна невропатия <sup>2</sup> , нарушаване на списъето (включвайки несонища и кошчари) <sup>2</sup>
Васкуларни нарушения	Напали на топина <sup>3</sup> , хипертензия <sup>3</sup>	Напали на топина <sup>3</sup> , хипертензия <sup>3</sup>	Напали на топина <sup>3</sup> , хипертензия <sup>3</sup>	Лиспнея <sup>2,5</sup>	Лиспнея <sup>2,5</sup>
Псориатични, торакални и медаластинални нарушения	Кашлица <sup>3</sup>	Кашлица <sup>3</sup>	Кашлица <sup>3</sup>		
Нарушаване на активния систем	констипация <sup>2</sup> , диспсия <sup>3</sup> , Ластрозозагнална рефлуксна болест <sup>3</sup> , мачнина <sup>2</sup> , болка во абдоменот <sup>2,3</sup> , пролив <sup>3</sup> , флатуленция <sup>3</sup>	Панкреатитис <sup>2</sup>	Панкреатитис <sup>2</sup>		
Нарушаване на прилот дроб и на жолчката	Лажж <sup>2,4</sup> , исптуване <sup>2,4</sup> , уртикарија <sup>2,4</sup>	Пораст на прдпродните трансаминази <sup>2</sup>	Пораст на прдпродните трансаминази <sup>2</sup>	Жолтица <sup>2</sup> , хепатитис <sup>2</sup>	Жолтица <sup>2</sup> , хепатитис <sup>2</sup> , холелитијаза <sup>3</sup> , холелититис <sup>3</sup>
Нарушаване на кожата и на поткожното ткиво	Лажж <sup>2,4</sup> , исптуване <sup>2,4</sup> , уртикарија <sup>2,4</sup>			Стивенс-Джонсонов синдром <sup>2</sup> , мултиформна еритема <sup>2</sup> , реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)	Стивенс-Джонсонов синдром <sup>2</sup> , мултиформна еритема <sup>2</sup> , реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушаване на мускулно-скелетниот систем и свързното ткиво	Артритија <sup>3</sup> ; гръвни миопатии <sup>2</sup> , во мускулите, болка во вратот, болка во грбот, слабост на мускулите, болки во екстремитетите	миопатии <sup>2</sup> (включвайки миозитис) <sup>2</sup> , рабдомиолиза <sup>2</sup> , синдром сличен на синдром на мускулите	миопатии <sup>2</sup> (включвайки миозитис) <sup>2</sup> , рабдомиолиза <sup>2</sup> , синдром сличен на синдром на мускулите	имунолошки посредувана некротизираща миопатии <sup>2</sup> , нарушаване на тегивите, понекоташ сложени заради рутура <sup>2</sup> ,	имунолошки посредувана некротизираща миопатии <sup>2</sup> , нарушаване на тегивите, понекоташ сложени заради рутура <sup>2</sup> ,
Нарушаване на гурезите и уринарниот систем	Миалгија <sup>2,4</sup>	Хематурија <sup>2</sup>	Хематурија <sup>2</sup>		
Нарушаване на репродуктивниот систем и на дожките		Гинекомастија <sup>2</sup>	Гинекомастија <sup>2</sup>		
Ошти нарушения и реакции на местото на употреба	Астенија <sup>2</sup> , замор <sup>3</sup>				

Испитувања	ALT и/или AST зголемени вредности <sup>4</sup>	зголемување на нивото на креатин фосфокиназата во крвта <sup>3</sup> , пораст на гама-глутамил трансферазата <sup>3</sup> , абнормални резултати од тестовите на функцијата на црниот дроб <sup>3</sup>			
------------	--	---	--	--	--

- 1 Зачестеноста ќе зависи од присутноста или отсутноста на факторите на ризик (вредност на глюкозата во крвта на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, зголемени триглицериди, хипертензија во анамнезата) – за росувастин.
- 2 Профил на несаканите дејства на росувастинот врз основа на податоците од клиничките испитувања и опсежното искуство по ставање на лекот во промет.
- 3 Езетимиб при монотерапија. Следните несакани дејства биле почесто забележани кај болни кои употребувале езетимиб (N=2396) отколку во групата која употребувала плацебо (N=1159)
- 4 Употреба на езетимиб со статин. Следните несакани дејства биле почесто забележани кај болни кои истовремено примале езетимиб со статин (N=11308) отколку во групата која примала само статин (N=9361)
- 5 Дополнителни несакани дејства од употреба на езетимиб, пријавени по ставање на лекот во промет. Бидејќи несаканите дејства се идентифицирани врз основа на спонтани пријави, нивната вистинска зачестеност е непозната и не може да се процени.

*Следните несакани дејства забележани се при употреба на некои статини:*

- Сексуална дисфункција
- Исклучителни случаи на интерстицијална болест на белите дробови, особено при долготрајно лекување (видете го поглавјето 4.4).

Како и во случај на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, појавата на несакани дејства зависи од употребената доза на лекот.

**Ефекти врз бубрезите:** Протеинурија, која се открива со тест лента и главно е од тубуларно потекло, забележана е кај болни кои употребувале росувастин. Промени во концентрацијата на протеини во урината, од урина без протеини или протеини во траги до ++ (многу позитивно) или повисоки, забележани се кај болни кои добивале дози од 40 mg. Помал пораст на концентрациите на протеини во урината, од урина без протеини или протеини во траги до + (позитивно) забележан е кај болни кои добивале дози од 20 mg. Во повеќето случаи протеинуријата спонтано се намалува или исчезнува за време на понатамошната терапија. При преглед на податоци од клиничките испитувања и досегашните податоци по ставањето на лекот на пазарот не е пронајдена причинска поврзаност помеѓу протеинурија и акутна или прогресивна болест на бубрезите.

Хематурија е забележана кај болни лекувани со росувастатин, а податоците од клиничките испитувања покажуваат ниска зачестеност на хематурија.

Ефекти врз скелетните мускули: Ефекти врз скелетните мускули, на пр. миалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и ретко рабдомиолиза, со акутно затајување на бубрезите или без него, забележани се за време на употреба на сите дози на росувастатин, а посебно на оние поголеми од 20 mg.

Од дозата зависно зголемување на вредностите на креатин киназата забележано е кај болни кои употребувале росувастатин; во повеќето случаи се работело за благ, асимптоматичен и минлив пораст. Ако вредностите на креатин киназата се зголемени (>5 x над горната граница на нормалните вредности), лекувањето треба да се прекине (видете го поглавјето 4.4).

Ефекти врз црниот дроб: Како и за време на употребата на други инхибитори на HMG-КоА редуктазата, кај помал број на болни кои употребувале росувастатин забележано е од дозата зависно зголемување на трансaminaзите; во повеќето случаи се работело за благ, асимптоматичен и минлив пораст.

Зачестеност на пријавите на рабдомиолиза, сериозни ренални настани и сериозни хепатички настани (карактеризирани главно со зголемени вредности на трансaminaзите на црниот дроб) поголема е кај доза на росувастатин од 40 mg.

#### Лабораториски вредности

При контролирани клинички монотераписки испитувања зачестеноста на клинички значајни зголемувања на трансaminaзите во серумот (ALT и/или AST  $\geq 3$  пати над горната граница на нормалните вредности, последователно) било слично при употреба на езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). При испитувања на истовремена употреба забележано е зголемување со зачестеност од 1,3% кај пациенти лекувани со езетимиб и статин, а 0,4% кај пациенти кои употребувале само статин. Овие зголемувања беа претежно асимптоматски и не биле поврзани со холестаза, а вредностите се вратиле на почетните по прекинување или продолжување на континуирано лекување (видете го поглавјето 4.4).

При клиничките испитувања пријавени се зголемени вредности на креатин фосфокиназата (СРК) повеќе од 10 пати над горната граница на нормалните вредности кај 4 од 1 674 (0,2%) пациенти кои употребувале само езетимиб во споредба со 1 од 786 (0,1%) пациенти кои употребувале плацебо, и кај 1 од 917 (0,1%) пациенти кои употребувале езетимиб со статин во споредба со 4 од 929 (0,4%) пациенти кои употребувале само статин. Немало пораст на миопатија или рабдомиолиза поврзани со употребата на езетимиб во споредба со соодветната контролна група (плацебо или само статин) (видете го поглавјето 4.4).

#### Педијатриска популација

Безбедноста и делотворноста на употребата на Росикс Комби кај деца помлади од 18 години не се утврдени (видете го поглавјето 5.1).

### *Росувастатин:*

Пораст на креатин киназата  $>10$  x над горната граница на нормалните вредности и мускулни симптоми по вежбање или зголемена телесна активност забележани се при клинички испитувања во текот на 52 седмици почесто кај деца и адолесценти отколку кај возрасни болни. Во други аспекти безбедносниот профил на росувастатин кај деца и адолесценти бил сличен на оној кај возрасни.

### *Езетимиб:*

Педијатриски болни (на возраст од 6 до 17 години)

При клинички испитувања во кои биле вклучени педијатриски болни (на возраст од 6 до 10 години) со хетерозиготна фамилијарна или не-фамилијарна хиперхолестеролемија (n=138) зголемени вредности на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пати над горната граница на нормалните вредности) забележани се кај 1,1% болни (1 болен) кои примале езетимиб во однос на 0% болни кои примале плацебо. Немало зголемени вредности на креатин фосфокиназата ( $\geq 10$  пати над горната граница на нормалните вредности). Немало пријавени случаи на миопатија.

При посебно испитување кое вклучувало адолесценти (на возраст од 10 до 17 година) со фамилијарна хетерозиготна хиперхолестеролемија (n=248), зголемени вредности на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пати над горната граница на нормалните вредности, последователно) забележани се кај 3% болни (4 болни) кои примале езетимиб со симвастатин во однос на 2% (2 болни) кои примале само симвастатин; 2% (2 болни) кои примале езетимиб со симвастатин односно 0% болни кои примале само симвастатин имало зголемени вредности на креатин фосфокиназата ( $\geq 10$  пати над горната граница на нормалните вредности). Немало пријавени случаи на миопатија.

Овие клинички испитувања не биле соодветни за споредување на ретки несакани дејства помеѓу испитуваните групи.

### **Пријавување на сомневања за несакани дејства**

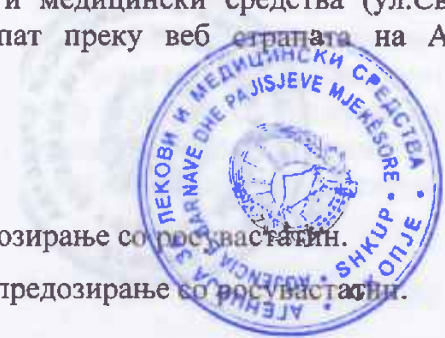
По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ**

Во објавената литература нема податоци за предозирање со росувастатин.

Нема посебен начин на лекувања при случаи на предозирање со росувастатин.



При клиничките испитувања кај 15 здрави испитаници кои примале езетимиб во доза од 50 mg на ден во текот на 14 дена или кај 18 болни со примарна хиперхолестеролемија кои примале езетимиб во доза од 40 mg на ден во текот на вкупно 56 дена, езетимибот генерално добро се поднесувал. Кај животни не е забележан никаков токсичен ефект, и тоа по еднократна употреба на орална доза од 5 000 mg/kg езетимиб кај стаорци и глвци, односно од 3 000 mg/kg кај кучиња.

Пријавени се дури неколку случаи на предозирање со езетимиб; повеќето не биле поврзани со несаканите дејства. Пријавените несакани дејства не биле од сериозна природа.

Во случај на предозирање треба да се преземат симптоматски и супортивни мерки на лекување. Треба да се надгледуваат вредностите на креатин киназата и функцијата на црниот дроб. Не е веројатно дека може езетимиб да се отстрани со хемодијализа.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1. ФАРМАКОДИНАМСКИ ОСОБИНИ

**Фармакотерапевтска група:** лекови кои ги модифицираат липидите; инхибитори на HMG-CoA редуктазата во комбинација со други лекови кои ги модифицираат липидите, ATC ознака: C10BA06

Росикс Комби припаѓа на групата лекови кои ги намалуваат вредностите на липидите така што селективно ја инхибираат апсорпцијата на холестерол и сродни билни стероли во цревата, како и ендогената синтеза на холестеролот.

#### Механизам на дејство

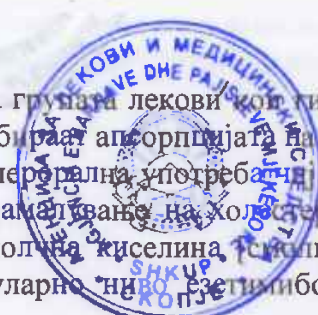
##### *Росувастатин*

Росувастатинот е селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим кој го катализира претворањето 3-хидрокси-3-метилглутарил- коензимот А во мевалон, претходник на холестерол. Примарно место на дејство на росувастатин е црниот дроб, кој воедно е целен орган за намалување на нивото на холестерол.

Росувастатинот го зголемува бројот на рецептори за LDL на површината на клетките, со што се забрзува апсорпцијата и катаболизмот на LDL, и инхибиторите на синтезата VLDL во црниот дроб, намалувајќи го со тоа вкупниот број на честички на VLDL и LDL.

##### *Езетимиб*

Езетимиб припаѓа на новата група на лекови кои ги намалуваат вредностите на липидите така што селективно ја инхибираат апсорпцијата на холестерол и сродни билни стероли во цревата. Езетимиб е лек за перорална употреба чиј механизам на дејство се разликува од механизмот на дејство за намалување на холестеролот на другите групи (како што се статини, секвестранти на жолчана киселина [смити], деривати на фибратна киселина и билни станоли). На молекуларно ниво езетимибот дејствува врз носачите на стерол,





### Истовремена употреба на росувастатин и езетимиб

Со епидемиолошки испитувања утврдено е дека кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет се правопрпорционални со нивото на вкупниот холестерол и LDL холестеролот и обратно пропорционални со нивото на HDL холестеролот.

Употребата на езетимиб со статин ефикасна е при намалување на ризик од кардиоваскуларни настани кај болни кои имаат коронарна болест на срцето и кои во историјата на болеста имаат акутен коронарен синдром.

### Клиничка делотворност и безбедност

#### Примарна хиперхолестеролемија

При рандомизирано двојно-слепо клиничко испитување со паралелни групи, во траење од 6 седмици, испитувани се безбедноста и делотворноста на езетимибот (од 10 mg) додаден на стабилна терапија со росувастатин во однос на титрирање на росувастатин според поголеми дози во распон од 5 до 10 mg или од 10 до 20 mg (n=440). Групните податоци покажале дека езетимибот додаден на стабилна доза на росувастатин од 5 mg или 10 mg го намалил LDL холестеролот за 21%. За разлика од тоа, двојно зголемените дози на росувастатин на 10 mg или 20 mg го намалило LDL холестеролот за 5,7% (разликата помеѓу групите изнесувала 15,2%, p<0,001). Одделно, езетимиб + росувастатин од 5 mg го намалиле LDL холестеролот повеќе од росувастатинот од 10 mg (разлика од 12,3%, p<0,001), а езетимиб + росувастатин од 10 mg го намалиле LDL холестеролот повеќе од росувастатинот од 20 mg (разлика од 17,5%, p<0,001).

Рандомизирано испитување во траење од 6 седмици спроведено е за да би се испитала делотворноста и безбедноста на росувастатинот од 40 mg употребен самостојно или во комбинација со езетимиб од 10 mg кај пациенти со висок ризик од коронарна болест на срцето (n=469). Значително поголем број пациенти кои примале комбинација на росувастатин/езетимиб отколку оние кои примале само росувастатин ја достигнало целната вредност на LDL холестеролот според насоките на АТР III (<100 mg/dl, 94,0% во однос на 79,1%, p<0,001). Росувастатин од 40 mg се покажал поефикасен во подобрување на атерогениот липиден профил кај популација од висок ризик.

При рандомизирано, отворено испитување во траење од 12 седмици се испитувало нивото на намалување на LDL холестеролот на секоја лекувана група (росувастатин од 10 mg + езетимиб од 10 mg, росувастатин од 20 mg/езетимиб од 10 mg, симвастатин 40/езетимиб од 10 mg, симвастатин 80/езетимиб од 10 mg). Намалувањето од почетната вредност со употреба на комбинација со ниска доза на росувастатин била 59,7%, што е значително повеќе во однос на комбинацијата со ниска доза на симвастатин, 55,2% (p<0,05). Лекувањето со комбинација со висока доза на росувастатин го намалило LDL холестеролот за 63,5% во споредба со намалување од 57,4% со комбинација со висока доза на симвастатин (p<0,001).

### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја исклучи обврската за поднесување на резултати од испитувањето со референтен лек кој содржи росувастатин и со референтен лек кој содржи езетимиб во сите подгрупи на педијатриска популација при лекување на зголемен холестерол (видете го поглавјето 4.2 за информации за педијатриска примена).

## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

### *Лекување со росувастатин и езетимиб*

При истовремена употреба на 10 mg росувастатин со 10 mg езетимиб AUC вредноста на росувастатин се зголемила за 1,2 пати кај испитаници со хиперхолестеролемија. Не може да се исклучи фармакодинамичката интеракција на росувастатин и езетимиб која би можела да доведе до несакани дејства.

### *Росувастатин*

Апсорпција: Максимални концентрации на росувастатин во плазмата се постигнуваат 5 часа по примена на лекот. Апсолутната биорасположивост е околу 20%.

Дистрибуција: Росувастатинот брзо продира во црниот дроб, кој е примарно место на синтезата на холестеролот и клиренсот на LDL-холестеролот. Волуменот на дистрибуција на росувастатинот изнесува приближно 134 L. Приближно 90% росувастатин се врзува за белковините на плазмата, главно за албумин.

Биотрансформација: Росувастатинот се метаболизира во ограничена мерка (приближно 10%). Испитувањата на метаболизмот *in vitro* врз хумани хепатоцити покажуваат дека росувастатинот е слаб супстрат за метаболизам посредуван со цитохром P450. Притоа CYP2C9 е главен изоензим вклучен во метаболизмот на росувастатин, а изоензимите 2C19, 3A4 и 2D6 се вклучени во помала мерка. Главни идентифицирани метаболити се N-дезметил и лактонските метаболити. N-дезметил метаболитот приближно е 50% помалку активен од росувастатинот, додека лактонската форма се смета за клинички инактивна. Росувастатинот е одговорен за повеќе од 90% активности на циркулирачкиот инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Елиминација: Приближно 90% од дозата на росувастатин се излачува непроменето во фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна материја), додека остатокот се излачува преку урината.

Приближно 5% непроменето се излачува преку урината. Времето на полуелиминација во плазмата изнесува приближно 19 часа. Времето на полуелиминација не се зголемува при поголеми дози. Средниот геометриски клиренс изнесува приближно 50 L/h (коэффициент на варијација 21,7%).

Како и кај други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, влезот на росувастатин во клетките на црниот дроб посредуван е со мембранскиот преносник OATP-C. Тој преносник е важен при елиминација на росувастатинот од црниот дроб.



Линеарност: Системската изложеност на росувастатинот се зголемува пропорционално со дозата. Фармакокинетичките показатели по повторуваните дневни дози не се менуваат.

#### Посебни групи на болни

Возраст и пол: Немало клинички значајно влијание возраста ни полот на фармакокинетиката на росувастатинот. Фармакокинетиката на росувастатинот кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија била слична како и кај здрави доброволци (видете го поглавјето “Педијатриска популација”).

Раса: Фармакокинетичките испитувања покажуваат приближно двојно зголемување на средната AUC и C<sub>max</sub> кај Азијци (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со припадници на белата раса; кај Азијци-Индијци вредностите на AUC и C<sub>max</sub> приближно се 1,3 пати повисоки.

Популациската фармакокинетичка анализа не покажала клинички значајни разлики во фармакокинетиката помеѓу припадници на белата и црната раса.

Бубрежна инсуфициенција: При испитување на болни со различни степени на инсуфициенција на бубрезите, благо до умерено ослабена функција на бубрезите не влијаела врз плазматските концентрации на росувастатинот ни на неговиот N-дезметил метаболит. Кај испитаници со многу оштетена функција на бубрезите (клиренс на креатинин CrCl <30 ml/min) плазматската концентрација на росувастатин била трипати поголема, а концентрација на N-дезметил метаболитот девет пати поголема отколку кај здрави доброволци. Плазматските концентрации на росувастатин во состојба на рамнотежа кај лица на хемодијализа биле 50% поголеми одколку кај здрави доброволци.

Инсуфициенција на црниот дроб: Испитувањата на болни со различни степени на инсуфициенција на црниот дроб не покажале зголемена изложеност на росувастатин кај лица со број на бодови според Child-Pugh класификацијата 7 или помали.

Но кај двајца испитаници со број на бодови според Child-Pugh класификацијата 8 и 9 системската изложеност на росувастатин била барем двојно поголема од онаа кај испитаници со помал број на бодови според Child-Pugh класификација.

Нема искуство со болни со број на бодови според Child-Pugh класификацијата поголем од 9.

Генетски полиморфизам: Диспозиција на инхибиторот на HMG-CoA редуктазата, вклучувајќи и росувастатин, ги вклучува транспортните протеини OATP1B1 и BCRP. Кај болни кои имаат полиморфизам на гените SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) постои ризик од зголемена изложеност кон росувастатин. Поединечни полиморфизми на гените SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA се поврзани со поголема изложеност кон росувастатин (AUC) во споредба со генотиповите SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Ова специфична генотипизација не е воспоставена во клиничката пракса, но за болни за кои се знае дека ги имаат овие генотипови на полиморфизам се препорачува помала дневна доза на росувастатин/езетимиб.



Педијатриска популација: Две фармакокинетички испитувања на росувастатин (употребен во форма на таблети) кај педијатриски болни со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 17 или 6 до 17 години (вкупно 214 болни) покажале дека изложеноста на лекот кај педијатриски болни е споредлива или помала од изложеноста кај возрасни болни. Изложеноста кон росувастатин била предвидлива со оглед на дозата и времето во текот на 2-годишен период.

### Езетимиб

Апсорпција: По орална употреба езетимибот брзо се апсорбира и во голема мерка се конјугира во фармаколошки активен фенолен глукуронид (езетимиб-глукуронид). Средната максимална концентрација на езетимиб-глукуронид во плазмата ( $C_{max}$ ) се постигнува за 1 до 2 часа, а езетимиб за 4 до 12 часа. Апсолутната биорасположивост кон езетимиб не може да се одреди бидејќи соединението скоро и не се раствора во водени средини кои се погодни за инјектирање.

Истовремена употреба на храна (храна богата со масти или немасни оброци) не влијаела врз биорасположивоста на езетимибот. Езетимибот може да се зема независно од храната.

Дистрибуција: Езетимибот се врзува за протеините на човечката плазма 99,7%, а езетимиб-глукуронидот за 88% до 92%.

Биотрансформација: Езетимибот примарно се метаболизира во тенкото црево и црниот дроб преку конјугација со глукуронид (реакција II. фаза) и потоа се излачува низ жолчката. Кај сите испитувани видови забележан е минимален оксидациски метаболизам (реакција I. фаза). Езетимибот и езетимиб-глукуронидот се најважни метаболити на лекот најдени во плазмата. Езетимибот изнесува околу 10-20%, а езетимиб-глукуронидот 80-90% од вкупниот лек во плазмата. И езетимибот и езетимиб-глукуронидот споро се отстрануваат од плазмата, и докажана е нивната значајна ентерохепатичка циркулација. Полуживотот на езетимибот изнесува околу 22 часа.

Елиминација: По перорална употреба на езетимиб во доза од 20 mg означен радиоизотоп  $^{14}C$  кај луѓе, вкупниот езетимиб изнесувал околу 93% од вкупната радиоактивност кај плазмата. Дополнително во период од 10 дена околу 78% радиоактивност е пронајдено во фецесот, а околу 11% во урината. По 48 часа нивото на радиоактивност во плазмата не можела да се измери.

### Посебни популации

Возраст и пол: Концентрациите на вкупниот езетимиб во плазмата кај постари болни ( $\geq 65$  години) приближно се два пати поголеми отколку кај помлади болни (од 18 до 45 години). Но намалувањето на LDL-холестеролот и безбедносниот профил на езетимибот споредливи се во двете групи. Затоа кај постари болни не е потребно да се приспособува дозата. Концентрациите на вкупниот езетимиб во плазмата малку се поголеми кај жени



(околу 20%) отколку кај мажи. Но намалувањето на LDL-холестеролот и безбедносниот профил на езетимиб се подеднакви за двата пола.

Затоа не е потребно приспособување на дозата на лекот според полот.

Нарушување на функцијата на бубрезите: По земање на еднакратна доза на езетимиб од 10 mg кај болни со тешка болест на бубрезите (n=8; средниот клиренс на креатининот  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), средниот AUC на вкупниот езетимиб пораснал околу 1,5 пати во однос на здрави испитаници (n=9). Овој резултат не се смета за клинички значаен. Кај болни со оштетена функција на бубрезите не е потребно да се приспособи дозата.

Само кај еден дополнително вклучен болен (по пресадување на бубрег и со употреба на различни лекови, вклучувајќи и циклоспорин) дошло до 12 пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб.

Нарушување на функцијата на црниот дроб: По земање на еднакратна доза на езетимиб од 10 mg на ден, средниот AUC за вкупен езетимиб кај болни со блага инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh степен 5 или 6) пораснал околу 1,7 пати во споредба со здрави испитаници. Првиот и последниот ден од четиринаесет дневно испитување со повеќекратна употреба на езетимиб (10 mg на ден) кај болни со умерена инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh степен 7 до 9) средниот AUC на вкупниот езетимиб бил околу четири пати поголем од оној кај здрави испитаници. Кај болни со блага инсуфициенција на црниот дроб не е потребно да се приспособи дозата. Бидејќи не се познати ефекти на зголемена изложеност кон езетимиб кај болни со умерена до тешка инсуфициенција на црниот дроб (Child-Pugh степен >9), кај тие болни не се препорачува употреба на Росикс Комби (видете го поглавјето 4.4).

Педијатриска популација: Фармакокинетиката на езетимибот кај деца постари од 6 години и возрасни е еднаква. За педијатриска популација помлада од 6 години нема податоци за фармакокинетиката на лекот. Клиничките искуства со педијатриската популација и адолесценти вклучуваат болни со фамилијарна хомозиготна или хетерозиготна хиперхолестеролемија или ситостеролемија.

### 5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

При испитувања на истовремено лекување со езетимиб и статини, забележаните токсични ефекти главно се однесуваат на оние типично поврзани со употреба на статини. Некои од тие ефекти биле поизразени од оние забележани при употреба на статини во монотерапија. Тоа се припишува на фармакокинетичките и фармакодинамичките интеракции при истовремено лекување. При клинички испитувања не се забележани вакви интеракции. Кај стаорци миопатијата е забележана дури по одредени изложувања на дозите кои биле неколку пати поголеми од терапевтските дози за статини (околу 20 пати поголеми од AUC на статини и 500 до 2 000 пати поголеми од AUC на активните метаболити).

Во низата на истражувања *in vivo* и *in vitro*, езетимибот употребуван како монотерапија или истовремено со некои од статините не покажал значителен токсичен потенцијал. Наодите на тестовите на долгорочна канцерогеност на езетимибот биле негативни.



Истовремената употреба на езетимиб и статини не се покажала тератогена кај стаорци. Кај скотни зајаци забележани се помали деформитети на скелетот на плодот (споени торакални и каудални пршлени, намален број на каудални пршлени).

*Росувастатин:* Претклиничките податоци врз основа на конвенционални фармаколошки студии за безбедноста на употребата, генотоксичноста и карциногеноста не покажале посебен ризик за луѓе. Специфичните испитувања на ефектите на hERG не се спроведени. Следните несакани настани не се забележани при клинички студии, но се забележани врз животни при нивоа на изложеност слични на клиничките нивоа: при испитувања на токсичност на повторени дози забележани се хистопатолошки промени на црниот дроб, веројатно заради фармаколошкото дејство на росувастатинот, и тоа кај глувци, стаорци и во помала мерка со ефекти на жолчното кесе кај кучиња, но не и кај мајмуни. Освен тоа, забележана е тестикларна токсичност кај мајмуни и кучиња при големи дози. Репродуктивна токсичност била очигледна кај стаорци, со намалена големина и тежина и намалено преживување на младите, при дози токсични за мајката, при што системската изложеност била неколку пати над терапевтските нивоа на изложеност.

*Езетимиб:* Испитувањата на хронична токсичност на езетимиб кај животни не утврдиле постоење на целниот орган на токсичен ефект. Кај кучиња, кои езетимиб примале четири седмици (при дози од  $\geq 0,03$  mg/kg на ден), концентрацијата на холестерол во жолчката на жолчното кесе пораснала за фактор од 2,5 до 3,5. Но едногодишното истражување со дози на езетимиб и до 300 mg/kg на ден кај кучиња не покажало зголемена зачестеност на холелитијаза или други ефекти врз црниот дроб и на жолчката. Не е позната важноста на овие податоци за луѓе. Ризикот од настанување на жолчни камења поврзан со терапевтска употреба не може да се исклучи.

Езетимибот немал ефект врз плодноста на мајјаци и женки на стаорци, ниту се покажал тератоген кај стаорци или зајаци и не влијаел на нивниот пренатален или постнатален развој. Езетимибот поминува низ плаценталната бариера кај скотни стаорци и зајаци кои примале повеќекратни дози на лекот од 1 000 mg/kg на ден. Употребата на езетимиб истовремено со ловастатин довела до смртоносни ефекти за ембрионот.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

- лактоза монохидрат
- целулоза, микрористална
- кармелозанатриум, вмрежена
- кросповидон, вид А
- повидон К-30
- натриум лаурилсулфат и магнезиум стеарат

### 6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

### 6.3 РОК НА УПОТРЕБА

30 месеци.

### 6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ



Да се чува во оригинално пакување заради заштита од светлина. Лекот не бара чување на одредена температура.

**6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)**

Росикс Комби 5 mg/10 mg: 30 (2x15) таблети во PA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

Росикс Комби 10 mg/10 mg: 30 (3x10) таблети во PA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

Росикс Комби 20 mg/10 mg: 30 (3x10) таблети во PA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

**6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ**

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со националните прописи.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

застапник на производителот Belupo lijekovi i kozmetika d.d.

ул. Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Rosix Combi / Росикс Комби 5 mg/10 mg таблети:

Rosix Combi / Росикс Комби 10 mg/10 mg таблети:

Rosix Combi / Росикс Комби 20 mg/10 mg таблети

**9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Rosix Combi / Росикс Комби 5 mg/10 mg таблети:

Rosix Combi / Росикс Комби 10 mg/10 mg таблети:

Rosix Combi / Росикс Комби 20 mg/10 mg таблети:

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Август, 2022 година

