

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

STAGE film tablete 10 mg

STAGE film tablete 20 mg

STAGE film tablete 40 mg

Rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

STAGE film tablete 10 mg

Svaka film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

STAGE film tablete 20 mg

Svaka film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

STAGE film tablete 40 mg

Svaka film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Stage 10 mg film tableta: Svaka tableta sadrži 56 mg mg laktoza granula

Stage 20 mg film tableta: Svaka tableta sadrži 112 mg mg laktoza granula

Stage 40 mg film tableta: Svaka tableta sadrži 224 mg mg laktoza granula

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Stage 10 mg film tablete: tamno ružičaste, duguljaste, urezane s obje strane, bikonveksne film tablete

Stage 20 mg film tablete: tamno ružičaste, okrugle, urezane s jedne strane, bikonveksne film tablete

Stage 40 mg film tablete: tamno ružičaste, ovalne, urezane s jedne strane, bikonveksne film tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tretman hiperholesterolemije

Primarna hiperholesterolemija (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperholesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb), kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, kao dodatak dijete, kad provođenje primjerene dijete i drugih nefarmakoloških mjera (primjerice vježbanje, smanjenje težine) ne daju zadovoljavajuće rezultate.

Homozigotna obiteljska hiperholesterolemija, kao dodatak dijete i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. plazmafereza LDL- holesterola) ili u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni, kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visoki rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja, bolesnik mora provoditi standardnu dijetu za snižavanje holesterola i ona se mora nastaviti tokom liječenja. Dozu treba individualizirati u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

Stage se može uzimati u bilo koje vrijeme, neovisno o obroku.

Liječenje hiperholesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg ili 10 mg i uzima se peroralno jednom dnevno u bolesnika koji nisu uzimali statine, kao i u onih koji su prije prijelaza na rosuvastatin uzimali neki drugi inhibitor HMG-CoA reduktaze. Izbor početne doze je individualan o pacijentu i ovisi o vrijednosti holesterola u krvi, drugim kardiovaskularnim rizicima kao i o mogućim nuspojavama (vidjeti ispod). Povećanje doze može se provesti nakon 4 sedmice, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1). Uzimajući u obzir povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8) titriranje doze do maksimalne doze od 40 mg može se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno u onih s obiteljskom hiperholesterolemijom), koji s dozom od 20 mg ne mogu dostići terapijski cilj i koji će se rutinski pratiti (vidjeti dio 4.4). Kad se krene sa primjednom doze od 40 mg, preporučuje se specijalistički nadzor.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje, primjenjivana je dnevna doza od 20 mg (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka kod djece treba biti pod nadzorom liječnika specijalista.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (dječaci sa Tanner-om stadij < II-V)

Heterozigotna obiteljska hiperholesterolemija

Uobičajena početna doza za djecu i adolescente s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom je 5 mg dnevno.

- U djece dobi od 6 do 9 godina sa heterozigotnom obiteljskom hiperholesteremijom uobičajeni raspon doze iznosi od 5 - 10 mg jednom dnevno, uzeto oralno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece dobi od 10 do 17 godina sa heterozigotnom obiteljskom hiperholesteremijom uobičajeni raspon doze iznosi od 5 - 20 mg jednom dnevno, uzeto oralno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4.). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna obiteljska hiperholesterolemija

U djece dobi od 10 do 17 godina sa homozigotnom obiteljskom hiperholesteremijom, preporučena maksimalna doza je 20 mg, jednom dnevno.

Početna doza od 5 do 10 mg jednom dnevno zavisi od starosti, tjelesne težine, te se savjetuje prethodna primjena statina. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg, jednom dnevno je potrebno provesti u skladu sa individualnim odgovorom i podnošljivošću pacijenta, kako se preporučuje u smjernicama pedijatrijskog liječenja (vidjeti dio 4.4.) Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom. Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno.

Stage 40 mg film tablete nisu prikladne za primjenu kod peijatrijskih pacijenata.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i efikasnost kod djece mlađe od 6 godina nije ispitana. Stage se, usljed toga, ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 6 godina.

Stariji bolesnici

Bolesnicima iznad 70 godina preporuča se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u odnosu na godine.

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega. Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora razmotriti procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg, a kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg.

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Stage-a.

Doziranje u bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se Stage primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tripanavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja Stage-om. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Stage-om neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Stage-a (vidjeti dio 4.5.)

4.3. Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na rosuvastatin ili na bilo koju pomoćnu tvar,
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti,
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),
- u bolesnika s miopatijom,
- u bolesnika koji istovremeno primaju kombinaciju sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5),
- u bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin,
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- umjereno narušena funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min),
- hipotireoza,
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja,
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom,
- zloupotreba alkohola,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi,
- Azijati,
- istovremena uporaba fibrata.

(vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebno 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Tokom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mijalgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali posebno dozu veću od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri upotrebi ezetimiba sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5), te je stoga potreban oprez pri istovremenoj primjeni tih lijekova i ezetimiba. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornoga vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može uticati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane kod prvog određivanja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Rosuvastatin, kao i ostale inhibitore reduktaze HMG-CoA, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- narušena funkcija bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.2., 4.5 i 5.2)
- istovremena upotreba fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, posebno kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice

normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Postoje, vrlo rijetki izvještaji o imuni posredovanoj nekrotizirajućoj mioopatiji (IMNM) tijekom ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički karakterizirana kao slabost proksimalnih mišića uz povišenje vrijednosti kreatin kinaze u serumu, koja se zadržava i usprkos prekidu liječenja statinima.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka rosuvastatin 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg filmom obloženih tableta potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje
kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istovremeno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i mioopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od mioopatije kad se uzima istovremeno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila se nepreporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istovremeno uzimanje doze od 40 mg i fibrata (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Kombinovano liječenje rosuvastatinom i sistemski primijenjenom fusidinskom kiselinom se ne preporučuje, te se ne preporučuje istovremena primjena po prekidu primjene fusidinske kiseline unutar 7 dana. Kod bolesnika koji moraju primiti fusidinsku kiselinu, potrebno je prekinuti primjenu statina tokom trajanja liječenja sa fusidinskom kiselinom. Postoje prijave slučajeva rabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata liječenih ovom kombinacijom (vidjeti dio 4.5). Pacijente je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko osjete simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti. Terapija statinom se može uvesti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim okolnostima, gdje je potrebna primjena sistemski primijenjenog fusidinske kiseline produženog djelovanja, na primjer u tretmanu ozbiljnih infekcija, potrebu za istovremenom primjenom Stage-a i fusidinske kiseline je potrebno razmotriti na temelju slučaja i pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Rosuvastatin ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na mioopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje lijekom Stage treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene lijeka Stage bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje Stage filmom obloženim tabletama u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Učinci na jetrenu funkciju

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga, učiniti pretrage jetrene funkcije. Stage se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od

gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije rosuvastatinom.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu je uočena kod ispitanika koji primaju rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitori proteaze u kombinaciji sa ritonavirrom. Treba uzeti u obzir kako korist smanjenje lipida upotrebom Stage-a kod HIV-om zaraženih pacijenata koji primaju inhibitore proteaze tako i potencijal za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi pri započinjanu i titraciji doze Stage a u bolesnika koji su na terapiji inhibitorima proteaze. Istovremeno korištenje s određenim inhibitorima proteaze se ne preporučuje, osim ako se doza Stage-a ne prilagodi. (vidi dijelove 4.2 i 4.5).

Nepodnošenje laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tokom liječenja nekim statinima, posebno za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest se može očitovati kao: dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ukoliko se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama

U studiji JUPITER je učestalost prijave dijabetes melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Miastenija gravis

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Stage potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici kod pedijatrijskih bolesnika u dobi 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na period od dvije godine. Nakon dvije godine studijske terapije, nisu bili primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkoj studiji na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, češće su primijećena povećanja CK >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Djelovanje istovremeno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena Stage-a s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2., 4.4 i 4.5 Tabelu 1)

Ciklosporin: Tokom istovremene upotrebe ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti Tabelu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3.) Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istovremena primjena inhibitora proteaze i rosuvastatina može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tabelu 1). Na primjer, u farmakokinetičkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije dvaju inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira), dovela je u stanju ravnoteže do približno trostrukog povećanja površine ispod krivulje (AUC (0-24) rosuvastatina, odnosno do sedmorostrukog povećanja vršne koncentracije (C max) rosuvastatina. Istovremena upotreba Stage-a i kombinacije nekih inhibitora proteaze može se uzeti u obzir nakon pažljivog razmatranja prilagodbe doze Stage-a na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu. (vidi dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istovremeno uzimanje Stage-a i gemfibrozila rezultira u dvostrukome povećanju vršne koncentracije (Cmax) i površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina), koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan, ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istovremeno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istovremena primjena rosuvastatina u dozi 40 mg sa fibratima (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju sa 5 mg rosuvastatina.

Ezetimib: Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba je dovela do promjene površine ispod krivulje (AUC) za 1.2 puta kod subjekata sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Ipak, farmakodinamička interakcija koja bi mogla dovesti do nuspojava između rosuvastatina i ezetimiba ne može se isključiti (vidjeti dio 4.4).

Antacidi: Istovremena primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je uticaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Eritromicin: Istovremeno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC (0-t)) i 30%-tnim smanjivanjem vršne koncentracije (Cmax) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize.

Citokrom P450: Rezultati in vitro i in vivo studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450, te se ne očekuju. Rosuvastatin je, dodatno, i slab supstrat za ove izoenzime. Samim tim, ne očekuju se interakcije lijekova pri metabolizmu posredovanom citohrom P450 izoenzimom. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (pogledati Tabela 1.) Kada je potrebno da se zajednički upotrebljava Stage s drugim lijekovima poznato da se povećava izloženost rosuvastatinu, te doze Stage-a treba prilagoditi. Počnite sa dozom od 5 mg rosuvastatina jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno 2 puta ili više. Maksimalna dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivano izlaganje rosuvastatinu ne bi vjerojatno trebalo biti veće od onog uzimanjem doze od 40 mg dnevno Stage-a bez interakcije s drugim lijekovima, na primjer, 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozil (1,9 puta povećanje) , a 10 mg dozu Stage-a kombinaciji sa ritonaviro / atazanavir (3,1 puta povećanje)

Ako se primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati,

ali treba biti oprezan ako se doza rosuvastatina poveća iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Tabela 1. Efekti koadministriranog lijeka na izloženost rosuvastatinu (AUC; u cilju smanjenja veličine podaci iz objavljenih studija		
Dvostruko ili veće od dvostruko povećanje AUC-a rosuvastatina		
Režim doziranja koadministriranog lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena u AUC
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciclosporin 75 mg BID do 200 mg DD, 6 mjeseci	10 mg JD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg JD, 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 ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 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 DD, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2,1 put ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1 put ↑
Clopidogrel 300 mg početna doza, praćena sa 75 mg u 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Fostamatinib 100 mg dva puta dnevno	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od dvostrukog povećanja AUC-a rosuvastatina		
Režim doziranja koadministriranog lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena u AUC
Eltrombopag 75 mg JD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg JD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedarone 400 mg BID	Nije poznato	1,4 puta ↑
Itraconazole 200 mg JD, 5 dana	10 mg, jedna doza	**1,4 puta ↑

Ezetimibe 10 mg JD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	**1,2 puta ↑
Smanjenje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja koadministriranog lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena u AUC
Erythromycin 500 mg ČD, 7 dana	80 mg, jedna doza	20 %↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47 %↓
*Podaci dati kao x-puta promjene predstavljaju jednostavan odnos između ko-administracije i samog rosuvastatin. Podaci dati kao % promjene predstavljaju % razliku u odnosu na sam rosuvastatin. Povećanje je označeno kao "↑", bez promjene kao "↔", pad kao "↓". ** Rađeno je nekoliko studija interakcije drugih lijekova sa različitim dozama rosuvastatina, tabela pokazuje najznačajnije odnose. JD = jednom dnevno; DD ili BID = dvaput dnevno; TD = tri puta dnevno; ČD = četiri puta dnevno		

Efekti rosuvastatina na istovremeno primjenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istovremeno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istovremena primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Ostali lijekovi:

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinima.

Fusidinska kiselina: Studije interakcija s rosuvastatin i fusidinske kiseline nisu sprovedene. Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu se može povećati istovremenom primjenom sistemskog oblika fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam interakcije (da li farmakodinamski ili farmakokinetički, ili oba) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa fatalnim ishodom) kod pacijenata koji su primjenjivali ovu kombinaciju.

Ukoliko je neophodna primjena fusidinske kiseline, potreban je prekid terapije sa ovim lijekom tokom trajanja tretmana sa fusidinskom kiselinom. **Vidjeti također dio 4.4.**

Pedijatrijska populacija: Interakcijske studije su provedene samo za odraslu populaciju. Učinci interakcije me rosuvastatin među lijekovima su nepoznati u pedijatrijskoj populaciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Rosuvastatin je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Budući da su holesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje rosuvastatinom. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tokom uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u humano mlijeko (vidjeti dio 4.3.)

4.7. Uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao uticati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem, treba uzeti u obzir da se tokom uzimanja ovog lijeka može javiti vrtoglavica.

4.8. Nuspojave

Štetni događaji primijećeni tokom liječenja rosuvastatinom su u pravilu bili blagi i prolazni. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz istraživanja zbog štetnih događaja.

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog post-marketinškog iskustva, u nastavku je naveden profil neželjenih dejstava rosuvastatina. Neželjene reakcije razvrstane su prema učestalosti i po sistemima organa (SPC).

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Tabela 2. Nuspojave zasnovane na kliničkim studijama i postmarketinškom iskustvu

Klasa organskog sistema	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija		
Poremećaji imunološkog sistema			reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem		
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus ¹				
Psihijatrijski poremećaji					Depresija
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja, vrtoglavica			Polineuropatija, gubitak pamćenja	Periferna neuropatija, problemi sa spavanjem (uključujući insomniju i noćne more) Miastenija gravis
Poremećaji oka					Okularna miastenija
Respiratorni, torakalni poremećaji medijastinuma					Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog	konstipacija, mučnina,		pankreatitis		Dijareja

sistema	bol u abdomenu				
Hepatobilijarni poremećaji			Porast jetrenih transaminaza	Žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus, osip urtikarija.				Stevens-Johnson sindrom reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema vezivnog tkiva	mijalgija	miopatija (uključujući miozitis) i rabdomioliza sindrom nalik lupusu ruptura mišića	Artralgija		poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
Renalni i urinarni poremećaji				Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i				Ginekomastija	
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Astenija				Edem
¹ Učestalost ovisi o prisustvu i odsustvu faktora (glukoza natašte ≥ 5.6 mmol/L, BMI >30 kg/m ² , povećani trigliceridi, povijest hipertenzije					

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi

Učinci na bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tokom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tokom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletnu muskulaturu Učinci na skeletnu muskulaturu kao što je mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrežne funkcije su prijavljivani kod pacijenata tretiranih rosuvastatinom u svim dozama, a najčešće u dozama većim od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzimanje lijeka treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Slijedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:

Poremećaji seksualne funkcije.

Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tokom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rhabdmiolize, ozbiljnih bubrežnih nuspojava i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišene jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U kliničkoj studiji na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elijektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema posebnog načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. Farmakološki podaci

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapeutska grupa: Inhibitori HMG-CoA reduktaze, ATC: C 10 AA 07

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi3 metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču holesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-holesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-holesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL holesterol (ne-HDL-C), VLDL holesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

Doza	N	LDL-C	Ukupni-C	HDL-C	TG	NeHDL-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 učinak postiže se unutar jedne sedmice nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 sedmice. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 sedmice i održava se nakon toga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika (npr. bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperholesterolemijom).

Prema podacima iz kliničkih pokusa faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperholesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society - EAS, 1998. godine). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika sa heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primijenio se rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titiranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titiranja do dnevne doze od 40 mg (12 sedmica liječenja), LDL-C se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL-C (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom pokusu po ubrzanom planu titiranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika sa homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

U jednoj kliničkoj studiji s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDLC u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framinghamskoj studiji <10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL holesterola od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL) i sa subliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija), primali su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne debljine intime medije karotidnih

arterija, mjereno na 12 mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo, i to za 0,0145 mm/godini (95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznačajno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131mm/godini (1,12%/godini; $p < 0,0001$) za placebo. Još uvijek nije utvrđena direktna veza između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR studiju imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40mg. Rosuvastatin 40mg treba propisati samo bolesnicima sa teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2.).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starih 50 i više godina i žena starih 60 i više godina.

Sudionici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo ($n = 8901$), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno ($n = 8901$) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL holesterola je bila snižena za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom na placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sistemu za procjenu kardiovaskularnog rizika $> 20\%$ (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenjekombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,193$). U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 "bolesničkih godina" iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p = 0,076$).

U studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), abdominalna bol (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6% rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mijalgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebo-kontroliranom 12-sedmičnom kliničkom ispitivanju ($n = 176$, 97 muškaraca i 79 žena) nakon kojeg je slijedila 40 sedmična ($n = 173$, 96 muškaraca i 77 žena), otvorena faza titracije doze rosuvastatina, bolesnici starosti 10-17 godina Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prve mjesečnice) s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan tokom 12 sedmica, a nakon toga su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno u trajanju od 40 sedmica. Na početku ispitivanja, približno 30% bolesnika je bilo u dobi između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u usporedbi 0,7% kod placeba.

Na kraju 40-sedmične, otvorene titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL holesterola koja je niža od 2,8 mmol/L.

Nakon 52 sedmice liječenja tokom ispitivanja, nisu otkriveni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.). Ovo ispitivanje (n = 176) nije bilo pogodno za usporedbu rijetkih štetnih događaja.

Rosuvastatin je ispitivan i u 2-godišnjem otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti, u kojem je sudjelovalo 198 djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Tanner stadij < II-V). Početna doza za sve bolesnike bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosilo je: -43% u dobnj skupini od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnj skupini od 14 do <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dl, 24. mjesec: 153 mg/dl).

Primjenom rosuvastatina u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg postignute su i statistički značajne srednje promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL kolesterol, ukupni kolesterol, ne-HDL kolesterol, omjer LDL i HDL kolesterola, omjer ukupnog i HDL kolesterola, omjer triglicerida i HDL kolesterola, omjer ne-HDL i HDL kolesterola, ApoB, omjer ApoB i ApoA-1. Sve su te promjene ukazivale na poboljšanje lipidnih odgovora te su se održale tijekom 2 godine.

Nakon 24 mjeseca liječenja nisu primijećeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ni spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.).

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukriženog dizajna (engl. cross-over) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u usporedbi s placebo, u 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu dijetalnu fazu u trajanju od 4 tjedna, tijekom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukriženu fazu koja se sastojala od 6 tjednog perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili kojeg je slijedio 6-tjedni period liječenja placebo, te fazu održavanja u trajanju od 12 tjedana tijekom koje su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Statistički značajna (p=0,005) redukcija razine LDL kolesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) opažena je nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebo. Opažene su statistički značajne redukcije ukupnog kolesterola (20,1%, p=0,003), ne-HDL kolesterola (22,9%, p=0,003), i ApoB-a (17,1%, p=0,024). Također su opažene redukcije TG-a, LDL kolesterola/HDL kolesterola, ukupnog kolesterola/HDL kolesterola, ne-HDL kolesterola/HDL kolesterola, te ApoB/ApoA1 nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebo. Redukcija LDL kolesterola nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je, slijedio nakon 6 tjedana liječenja placebo, održana je i tijekom 12 tjedana kontinuiranog liječenja. Jedan pacijent je imao daljnje smanjenje LDL kolesterola (8.0%), Ukupni kolesterola (6.7%) i ne-HDL kolesterola (7.4%), 6 tjedana nakon titracije doze do 40mg.

Tokom otvorene produžene studije u tretmanu 9 pacijenata koji su primali 20mg rosuvastatin tokom 90 sedmica, smanjenje LDL-holesterola je održano u rasponu od -12.1 do 21.3%.

U sedmero bolesnika dječje i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, postotak redukcije LDL kolesterola (21,0%), ukupnog kolesterola (19,2%) i ne-HDL kolesterola (21,0%) nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bio je konzistentan s onim opaženim u gore spomenutom ispitivanju u djece i adolescenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i primarne kombinirane (miješane) dislipidemije te prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija: Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina vezuje se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma in vitro na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citohroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se laktone smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluživot eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluživot eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost: Sistemna izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol: Kod odraslih osoba starost ili spol ne utiče značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, je bila slična kao kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija" u tekstu niže).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (Area Under Curve, AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Narušena funkcija bubrega: U ispitivanju bolesnika s različitim stepenom bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utiče na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Narušena funkcija jetre: U ispitivanju bolesnika s različitim stepenom jetrene insuficijencije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sisteme izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genetski polimorfizam: Dispozicija HMG-CoA inhibitora reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje OATP1B1 i BCRP transportne proteine. Kod pacijenata sa SLCO1B1 (OATP1B1) i / ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od izlaganja većim dozama rosuvastatina. individualni polimorfizmi SLCO1B1 c.521C i ABCG2 c.421AA su povezani s većim izlaganjem rosuvastatinu (AUC) u odnosu na SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipove. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje se zna da imaju ovu vrstu polimorfizama, preporučuje se niža dnevnu dozu rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija: Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili 6-17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom 2-godišnjeg razdoblja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemnoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine. tenofovir dizoproksil fumarat i njeni glavni produkti transformacije trajno ostaju u životnoj sredini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Stage 10 mg film tablete: Laktoza mikrokristalna celuloza, laktoza granule, natrij karbonat anhidratni, krospovidon, magnezij stearat, Opadry AMB 80W34464 Pink (polivinil alkohol-parcijalno hidroliziran, titanium dioksid, talk, mikstura lecitin-talk, crveni željezo oksid, žuti željezo oksid), dejonizirana voda

Stage 20 mg film tablete: Laktoza mikrokristalna celuloza, laktoza granule, natrij karbonat anhidratni, krospovidon, magnezij stearat, Opadry AMB 80W34464 Pink (polivinil alkohol-parcijalno hidroliziran, titanium dioksid, talk, mikstura talk-crveni željezo oksid, mikstura lecitin-talk, žuti željezo oksid, ksantan guma), dejonizirana voda

Stage 40 mg film tablete: Jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) Laktoza mikrokristalna celuloza, laktoza granule, natrij karbonat anhidratni, krospovidon, magnezij stearat, Opadry AMB 80W34464 Pink (polivinil alkohol-parcijalno hidroliziran, titanium dioksid, talk, mikstura talk-crveni željezo oksid, mikstura lecitin-talk, žuti željezo oksid, ksantan guma), dejonizirana voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Rok trajanja lijeka je 36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, zaštićeno od vlage i svjetlosti!
Lijek čuvati u originalnom pakovanju, van dohvata djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja

28 film tableta pakovano je u 4 Alu/Alu blistera po 7 tableta u kartonskoj kutiji, zajedno sa uputstvom za upotrebu.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal koji potiče od lijeka ukloniti u skladu sa propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

Abdi İbrahim İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No.4, 34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Orhan Gazi Mahallesi
Tunç Caddesi No:3
Esenyurt - İstanbul, Turska

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

ABDI IBRAHIM BH d.o.o. Sarajevo
Tešanjaska broj 24A (Avaz Twist Tower), Sarajevo
Bosna i Hercegovina

Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

STAGE, film tablete, 28 x 10 mg: 04-07.3-2-11689/23 od 21.08.2024.
STAGE, film tablete, 28 x 20 mg: 04-07.3-2-11690/23 od 21.08.2024.
STAGE, film tablete, 28 x 40 mg: 04-07.3-2-11691/23 od 21.08.2024.

Datum izmjene teksta:

21.08.2024.