

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Roswera – Росвера филм-обложени таблети 5 mg
 Roswera – Росвера филм-обложени таблети 10 mg
 Roswera – Росвера филм-обложени таблети 15 mg
 Roswera – Росвера филм-обложени таблети 20 mg
 Roswera – Росвера филм-обложени таблети 30 mg
 Roswera – Росвера филм-обложени таблети 40 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 5,21 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 5 mg росувастатин), соодветно.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 10,42 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 10 mg росувастатин), соодветно.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 15,62 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 15 mg росувастатин), соодветно.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 20,83 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 20 mg росувастатин), соодветно.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 31,25 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 30 mg росувастатин), соодветно.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 41,66 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 40 mg росувастатин), соодветно.

Екципиенс:

Една филм-обложена таблета содржи:

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Лактоза	41,9 mg	41,9 mg	62,85 mg	83,8 mg	125,7 mg	167,6 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

5 mg: бели, округли, благо биконвексни филм-обложени таблети, со заоблени краеве и со втиснат број 5 од едната страна.

10 mg: бели, округли, благо биконвексни филм-обложени таблети, со заоблени краеве и со втиснат број 10 од едната страна.

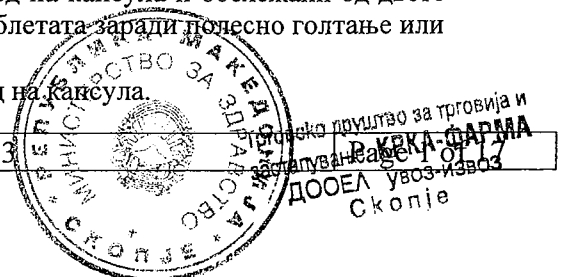
15 mg: бели, округли, благо биконвексни филм-обложени таблети, со заоблени краеве и со втиснат број 15 од едната страна.

20 mg: бели, округли филм-обложени таблети, со заоблени краеве.

30 mg: бели, биконвексни филм-обложени таблети со изглед на капсула и обележани од двете страни. Разделната линијата не е наменета за кршење на таблетата заради почесно голтање или заради делење на две еднакви половини.

40 mg: бели, биконвексни филм-обложени таблети со изглед на капсула.

SmPCPII035431/3	20.12.2012 – Updated: 22.07.2013
-----------------	----------------------------------



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на хиперхолестеролемија

Возрасни, адолесценти и деца на возраст над 10 години со примарна хиперхолестеролемија (тип Па вклучително и хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb), како дополнителна мерка заедно со диета, во случаи кога диетата и другите нефармаколошки мерки (вежбање, намалување на телесната тежина) сами по себе не се доволни.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како додаток на диета и други мерки за намалување на липидите (на пример, LDL афереза) или кога таквите третмани не се соодветни.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Превенција на големи кардиоваскуларни настани кај пациенти за кои се смета дека постои висок ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан (погледнете во точка 5.1), како додаток на корегирање на другите ризик фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред започнување на терапијата, на пациентот треба да му се препорача да применува соодветен начин на исхрана заради намалување на холестеролот, а диетата потоа треба да продолжи и за време на терапијата. Дозите се индивидуални за секој пациент, во зависност од целта на терапијата и одговорот на пациентот, а во согласност со моменталните препораки.

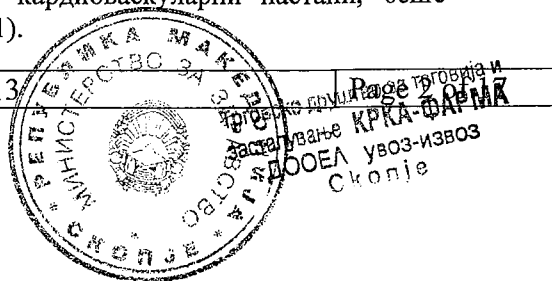
Росвера може да се зема во било кој период од денот, независно од храната.

Терапија на хиперхолестеролемија

Препорачана почетна доза е 5 mg или 10 mg еднаш дневно земена орално и за пациентите кои не биле претходно на терапија со статин и за оние кои претходно се лекувале со некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза. При изборот за големината на почетната доза треба да се земат во предвид нивото на холестерол за секој пациент поединечно и натамошните кардиоваскуларни ризик фактори, како и потенцијалниот ризик за развој на можни несакани дејства. Кога е потребно, прилагодување на дозите може да се направи по период од 4 недели (погледнете во точка 5.1). Земајќи го во предвид фактот дека можноста за појава на несакани дејства може да се зголеми при доза од 40 mg во споредба со пониските дози (погледнете во точка 4.8), титрирање на дозата до 30 mg или до максималната доза од 40mg по дополнителни 4 недели треба да се земе во предвид само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (особено кај оние со фамилијарна хиперхолестеролемија), кај кои целните вредности не можат да се постигнат со пониска доза од 20mg. Кај овие пациенти се препорачува рутинско следење (погледнете во точка 4.4). Се препорачува надзор од специјалист при ординирање на дози од 30 или 40 mg.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Во студијата за намалување на ризикот за појава на кардиоваскуларни настани, беше употребувана доза од 20 mg дневно (погледнете во точка 5.1).



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Педијатриска популација

Употребата кај педијатриската популација треба да се спроведува само од страна на специјалисти.

Деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години (момчиња Tanner стадиум II и погоре и девојчиња најмалку 1 година по започнување на менструалниот циклус)

Кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаена почетна доза е 5 mg дневно. Дозниот опсег вообичаено изнесува 5–20 mg земени орално еднаш дневно. Титрацијата треба да се спроведе во согласност со индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти како што е препорачано од страна на водичите за третман во педијатриската популација (погледнете во точка 4.4). Децата и адолесцентите треба да се постават на стандардна диета за намалување на холестерол пред да се започне терапијата со росувастатин; оваа диета треба да продолжи и за време на терапијата со росувастатин. Не беа проучувани безбедноста и ефикасноста на дозите повисоки од 20 mg кај оваа популација. Таблетите од 30 mg и 40 mg не се соодветни за употреба кај педијатриските пациенти.

Деца помлади од 10 години

Искуството кај деца помлади од 10 години е ограничено на мал број на деца (на возраст помеѓу 8 и 10 години) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Според тоа, не се препорачува употреба на росувастатин кај деца до 10 годишна возраст.

Употреба кај постари лица

Кај пациентите постари од 70 години, се препорачува почетна доза од 5 mg (погледнете во точка 4.4). Не се потребни дополнителни прилагодувања на дозите во зависност од возраста.

Дозирање кај пациенти со ренална инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со благи до умерени бубрежни заболувања. Кај пациентите со умерени бубрежни заболувања се препорачува почетна доза од 5 mg (креатинин клиренс < 60 ml/min). Дозите од 30 и 40 mg се контраиндицирани кај пациентите со умерени бубрежни заболувања. Контраиндицирана е употребата на сите дози на росувастатин кај пациентите со тешки бубрежни заболувања (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

Дозирање кај пациенти со хепатални заболувања

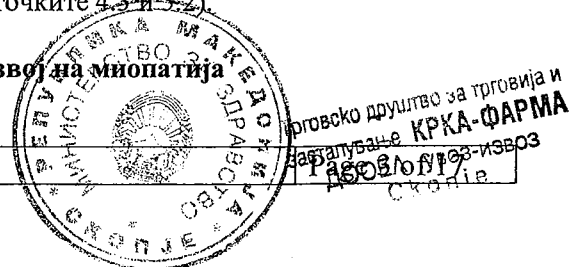
Не беше забележано зголемување на системската изложеност на росувастатин кај лица со Child-Pugh вредности 7 или пониски. Сепак, зголемена системска изложеност беше забележана кај лица со Child-Pugh вредности од 8 и 9 (погледнете во точка 5.2). Кај овие пациенти, потребна е проверка на бубрежната функција (погледнете во точка 4.4). Не постои искуство кај лицата со Child-Pugh вредности поголеми од 9. Контраиндицирана е употребата на росувастатин кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (погледнете во точка 4.3).

Раса

Зголемена системска изложеност беше забележана кај лицата со Азиско потекло (погледнете во точките 4.4 и 5.2). Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 5 mg. Дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани кај овие пациенти (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

Дозирање кај пациенти со предиспонирачки фактори за развој на миопатија

SmPCPII.035431/3	20.12.2012 – Updated: 22.07.2013
------------------	----------------------------------



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кај пациентите со предиспонирачки фактори за развој на миопатија, се препорачува почетна доза од 5 mg (погледнете во точка 4.4). Кај некои од овие пациенти, контраиндицирани се дозите од 30 mg и 40 mg (погледнете во точка 4.3).

4.3 Контраиндикации

Росвера е контраиндицирана:

- кај пациенти хиперсензитивни на росувастатин или на некоја од помошните супстанции;
- кај пациенти со активно заболување на црниот дроб, вклучувајќи и необјасниви и перзистентни зголемувања на серумските трансaminaзи како и секое зголемување на серумските трансaminaзи кое е 3 пати повисоко од горната нормална граница;
- кај пациенти со тешки бубрежни заболувања (креатинин клиренс < 30 ml/min односно 0,5 ml/s);
- кај пациенти со миопатија;
- кај пациенти кои се истовремено на терапија со циклоспорин;
- за време на бременост и доење и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветна контрацептивна заштита (погледнете во точка 4.6).

Дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани кај пациентите со предиспонирачки фактори за миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- умерени бубрежни нарушувања (креатинин клиренс < 60 ml/min односно 1 ml/s);
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни заболувања;
- претходна историја на мускулна токсичност при употреба на некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрати;
- злоупотреба на алкохол;
- ситуации при кои може да дојде до зголемување на нивото на лекот во плазмата;
- пациенти со Азиско потекло;
- истовремена употреба на фибрати.

(Погледнете во точките 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ефекти на бубрезите

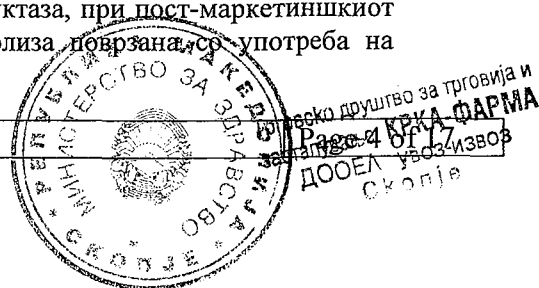
Кај пациентите третирани со повисоки дози на росувастатин, особено при дози од 40 mg, беше забележана појава на протеинурија која е детектирана со тестирање со мерно стапче и најчесто има тубуларно потекло; таа беше минлива или испрекината во повеќето случаи. Не се покажа дека протеинуријата е предиктор за некое акутно или прогресивно бубрежно заболување (погледнете во точка 4.8). Стапката за појава на сериозни бубрежни настани за време на пост-маркетиншката употреба на лекот е повисока при доза од 40 mg. Потребно е испитување на бубрежната функција за време на рутинското следење на пациентите третирани со доза од 30 mg или 40 mg.

Ефекти на скелетната мускулатура

Ефекти на скелетната мускулатура, како што се миалгија и миопатија, а ретко и рабдомиолиза, беа забележани кај некои пациенти третирани со росувастатин во сите дози, а особено при дози повисоки од 20mg. Многу ретки случаи на рабдомиолиза беа забележани при употреба на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Не може да се исклучи постоење на фармакодинамска интеракција (погледнете во точка 4.5), па потребна е претпазливост при нивна комбинирана употреба.

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при пост-маркетиншкиот период беше утврдено дека стапката за развој на рабдомиолиза поврзана со употреба на росувастатин е повисока при доза од 40 mg.

SmPCPIL035431/3	20.12.2012 – Updated: 22.07.2013
-----------------	----------------------------------



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Мерење на креатин киназа

Креатин киназа (СК) не треба да се мери по напорни вежби или во присуство на можна алтернативна причина за зголемување на СК што може да попречи на интерпретацијата на резултатот. Во случај да нивоата на СК се сигнификантно покачени над базната линија (повеќе од пет пати од горната нормална граница - ULN), потребно е да се спроведе тест за потврдување во период од 5 до 7 дена. Ако повторениот тест потврди вредност на СК над базната линија која е повеќе од пет пати од ULN, не треба да се започнува со терапија.

Пред терапија

Слично како и при употребата на другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, потребна е претпазливост при препишување на росувастанин кај пациенти со предиспонирачки фактори за развој на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- бубрежни заболувања;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни заболувања;
- претходна историја на мускулна токсичност со некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрати;
- злоупотреба на алкохол;
- возраст > 70 години;
- состојби кога може да настане зголемување на нивото на росувастанин во плазмата (погледнете во точка 5.2);
- истовремена администрација на фибрати.

Кај овие пациенти, треба да се пресмета ризикот од терапијата во однос на можниот бенефит и се препорачува клиничко следење на состојбата. Во случај да вредностите на СК се сигнификантно покачени над базната линија (повеќе од 5 пати од ULN), не треба да се започнува со терапија.

За време на терапијата

На пациентите треба да им се советува веднаш да пријават ако почувствуваат необјаслива мускулна болка, слабост или грчеви, особено ако се поврзани со мачнина или треска. Кај овие пациенти треба да се измерат нивоата на СК. Терапијата треба да се прекине ако нивоата на СК се забележително покачени (повеќе од пет пати од ULN) или пак ако мускулните симптоми се силни и предизвикуваат неудобност (дури и ако нивоата на СК се еднакви или пониски од пет пати од ULN). Во случај да симптомите се повлечат и нивоата на СК се вратат во нормала, потребно е да се земе во предвид повторно воведување на росувастанин или на некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза, но во најниската доза и со внимателно следење. Не е потребно рутинско следење на нивоата на СК кај асимптоматски пациенти.

За време на клиничките испитувања, не беа пронајдени докази за зголемени ефекти на скелетната мускулатура кај малиот број на пациенти третирани со росувастанин и истовремена терапија. Сепак, кај пациентите кои земаа други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со фибрати (на пример, гемфиброзил), циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекови, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици беше забележано зголемување на инциденцата за појава на миозитис и миопатија. Гемфиброзил го зголемува ризикот за развој на миопатија кога ќе се даде истовремено со некои инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Според тоа, не се препорачува комбинирање на росувастанин и гемфиброзил. Користа од натамошните промени во липидните нивоа со комбинираната употреба на росувастанин и фибрати или ниацин треба внимателно да се процени наспроти потенцијалните ризици од ваквите комбинации. Дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани при истовремена употреба на фибрат (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Росувастатин не треба да се употребува кај пациенти со акутна, сериозна состојба која наведува на миопатија или предиспонира развој на бубрежна слабост како резултат на рабдомиолиза (на пример: сепса, хипотензија, голема операција, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани грчеви).

Ефекти на црниот дроб

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, потребна е претпазливост при употреба на росувастатин кај пациентите кои конзумираат големи количини на алкохол и/или имаат историја на некое заболување на црниот дроб.

Се препорачува тестирање на функцијата на црниот дроб пред и 3 месеци по започнувањето на терапијата. Терапијата со росувастатин треба да се прекине или да се намали дозата, ако нивото на серумските трансаминази е 3 пати повисоко од горната нормална граница. Стапката на појава на сериозни хепатални нарушувања (главно на зголемени нивоа на хепатална трансаминаза) за време на пост-маркетиншкиот период е повисока при дози од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотироидизам или невротски синдром, пред да се започне терапијата со росувастатин, треба прво да се лекува постоечкото заболување.

Раса

Фармакокинетските студии покажаа зголемување на изложеноста кај лица од Азиско потекло во споредба со оние од Кавкаско потекло (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Протеаза инхибитори

Не се препорачува истовремена употреба со протеаза инхибитори (погледнете во точка 4.5).

Интерстицијално заболување на белите дробови

Исклучителни случаи на интерстицијално заболување на белите дробови беа забележани при употреба на некои статини, особено при долготрајна употреба (погледнете во точка 4.8). Симптомите вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежина и треска). Ако постои сомневање дека пациентот развил интерстицијално заболување на белите дробови, терапијата со статинот треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Кај пациентите чии вредности за глукоза на гладно изнесуваат од 5,6 до 6,9 mmol/L, терапијата со росувастатин беше асоцирана со зголемен ризик за развој на дијабетес мелитус (погледнете во точка 4.8).

Педијатриска популација

Покачувањето на линеарниот раст (висината), тежината, BMI (индекс на телесна маса) и секундарните карактеристики на сексуалното созревање по Tanner кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години кои земале росувастатин е ограничено на период од една година. По 52 недели од испитуваниот третман, не беше забележано влијание врз растот, тежината, BMI или сексуалното созревање (погледнете во точка 5.1). Клиничкото искуство кај деца и адолесценти е ограничено и долготрајните ефекти на росувастатинот (>1 година) врз пубертетот не се познати.

За време на клиничките испитувања кај деца и адолесценти кои беа на терапија со росувастатин во период од 52 недели, беа забележани почести покачувања на CK > 10xULN и мускулните симптоми по вежбање или зголемена физичка активност во споредба со возрастните (погледнете во точка 4.8).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Росвера содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција кон галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Циклоспорин

При истовремена терапија на росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC за росувастатин беа во просек за 7 пати поголеми отколку оние измерени кај здрави волонтери (погледнете во точка 4.3).

Истовремената администрација немаше влијание врз плазма концентрациите на циклоспорин.

Антагонисти на витамин К

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при започнување на терапијата или при титрирање заради зголемување на дозата на росувастатин кај пациенти кои истовремено се лекуваат со антагонисти на витамин К (на пример, варфарин или некој друг кумарински антикоагуланс), може да настане зголемување на INR (International Normalised Ratio). Прскинувањето на терапијата или намалувањето на дозите може да доведе до намалување на INR. Во такви ситуации, се препорачува соодветно следење на INR.

Гемфиброзил и други производи кои ги намалуваат липидите

Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил доведе до зголемување на C_{max} и AUC на росувастатин за 2 пати (погледнете во точка 4.4).

Врз основа на податоците од студиите за интеракции, не се очекуваат фармакокинетски значајни интеракции со фенофибрати, но може да настанат фармакодинамски интеракции.

Гемфиброзил, фенофибрат, другите фибрати и ниацин (никотинска киселина) во дози кои ги намалуваат липидите (повисоки или еднакви на 1g/дневно), го зголемуваат ризикот за појава на миопатија кога ќе се дадат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, најверојатно поради тоа што тие може да предизвикаат миопатија и кога ќе се дадат поодделно. Дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани при истовремена употреба со фибрати (погледнете во точките 4.3 и 4.4). Терапијата кај овие пациенти треба да се започне со доза од 5 mg.

Езетимиб

Истовремената употреба на росувастатин и езетимиб не предизвика промени на AUC или C_{max} кај ниту еден од лековите. Сепак, не може да се исклучи постоење на фармакодинамска интеракција, во смисол на појава на несакани дејства помеѓу росувастатин и езетимиб (погледнете во точка 4.4).

Протеаза инхибитори

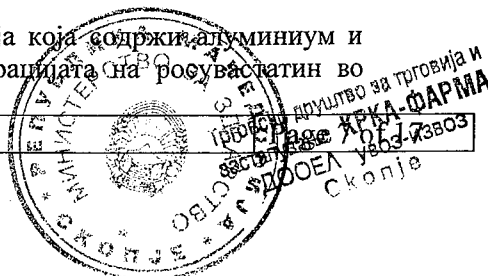
Иако не е познат точниот механизам на интеракција, се смета дека истовремената употреба на протеаза инхибитори може многу да ја зголеми изложеноста на росувастатин. При една фармакокинетска студија, беше утврдено дека истовремената администрација на 20 mg росувастатин и комбиниран производ од два протеаза инхибитори (400 mg лопинавир /100 mg ритонавир) кај здрави волонтери е поврзана со зголемување на рамнотежната на AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} на росувастатин за два пати и пет пати, соодветно. Според тоа, не се препорачува истовремена употреба на росувастатин кај HIV позитивните пациенти кои се на терапија со протеаза инхибитори (погледнете во точка 4.4).

Антацид

Симултаното дозирање на росувастатин со антацидна суспензија која содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше со намалување на концентрацијата на росувастатин во

SmPCPIL035431/3

20.12.2012 – Updated: 22.07.2013



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

плазмата за околу 50%. Овој ефект може да се ублажи ако антацидот се даде 2 часа по земањето на росувастатин. Не беше проучувано клиничкото значење на оваа интеракција.

Еритромицин

Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин резултираше со 20% намалување на $AUC_{(0-t)}$ и 30% намалување на C_{max} на росувастатин. Се смета дека оваа интеракција е резултат на зголемувањето на мотилитетот на цревата под дејство на еритромицин.

Орални контрацептиви/заместителна хормонска терапија

Истовремената употреба на росувастатин и некој орален контрацептив резултираше со зголемување на AUC на етинил естрадиол и норгестрел за 26% и 34%, соодветно. Овие зголемени нивоа во плазмата треба да се земат во предвид при одредување на дозите на оралниот контрацептив. Не се достапни фармакокинетски податоци за индивидуи кои земале истовремено росувастатин и заместителна хормонска терапија, па затоа не може да се исклучи сличен ефект. Сепак, оваа комбинација многу се употребува кај жените при клиничките испитувања и добро се поднесува.

Други медицински производи

Врз основа на податоците добиени од специфичните студии за интеракции, не се очекуваат клинички значајни интеракции со дигоксин.

Цитохром P450 ензими

Резултатите од ин витро и ин vivo студиите покажаа дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту индуктор на цитохром P450 изоензимите. Исто така, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Не беа забележани клинички значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Истовремената администрација на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и росувастатин резултираше со 28% зголемување на AUC на росувастатин. Ова мало зголемување не се смета за клинички сигнификантно. Според тоа, не се очекува појава на интеракции кои се резултат на метаболизмот посредуван од цитохром P450.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Контраиндицирана е употребата на росувастатин при бременост и лактација.

Жените во репродуктивен период треба да користат соодветни контрацептивни мерки.

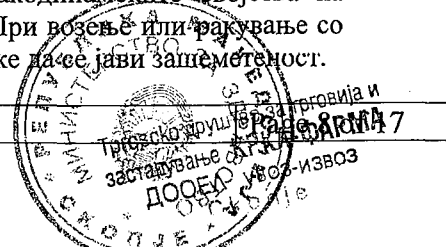
Бидејќи холестеролот и другите производи на биосинтезата на холестерол се неопходни за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибицијата на HMG-CoA редуктазата ја надминува користа од терапијата за време на бременоста. Студиите на животни не обезбедуваат доволно докази за репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Во случај да пациентката забремени за време на употребата на овој лек, потребно е терапијата веднаш да се прекине.

Росувастатин се излачува во млекото на стаорците. Не постојат податоци за негово излачување во млекото кај луѓето (погледнете во точка 4.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието на росувастатин врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, врз основа на фармакодинамските својства на росувастатин, не се очекува да има влијание врз оваа способност. При возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека за време на терапијата може да се јави замечетност.

SmPCPIL035431/3	20.12.2012 – Updated: 22.07.2013
-----------------	----------------------------------



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои беа забележани при терапија со росувастатин се главно благи и минливи. За време на контролираните клинички испитувања, кај помалку од 4% од пациентите третираните со росувастатин беше прекинато лекувањето поради несакани дејства.

Несаканите дејства кои може да настанат при терапија со росувастатин се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Заболувања на имуниот систем

Ретки: хиперсензитивни реакции вклучително и ангиоедем

Ендокрини заболувања

Чести: дијабетес мелитус¹

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка, вртоглавица

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: констипација, гадење, стомачна болка

Ретки: панкреатитис

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

Помалку чести: пруритус, исип и уртикарија

Мускулно-скелетни и заболувања на сврзното ткиво

Чести: миалгија

Ретки: миопатија (вклучувајќи миозитис) и рабдомиолиза.

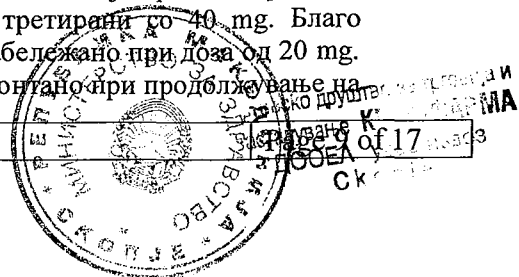
Опити нарушувања и состојби на местото на администрација

Чести: астенија

¹Забележано во JUPITER студијата (вкупната инциденца била 2,8% кај групата третирана со росувастатин и 2,3% кај плацебо групата), главно кај пациентите со вредности за глукоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/L.

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, несаканите дејства на Росвера се дозно-зависни.

Бубрежни ефекти: Кај пациентите третираните со росувастатин беше забележана појава на протеинурија детектирана по пат на тестирање со мерно стапче и воглавно има тубуларно потекло. Промени во вредноста на протеините во урината од немање протеини или во трагови до ++ или повеќе беа забележани кај помалку од 1% од пациентите во некој период за време на терапијата со 10 mg и 20 mg и кај околу 3% од пациентите третираните со 40 mg. Благо зголемување на промените од немање или во трагови до + беше забележано при доза од 20 mg. Во повеќето случаи, протеинуријата се намалува или исчезнува спонтано при продолжување на терапијата со 10 mg или 20 mg.



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

терапијата. Податоците од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство, до сега не идентификуваа можна поврзаност помеѓу протеинуријата и акутното или прогресивното бубрежно заболување.

Хематурија беше забележана кај пациенти третирани со росувастатин и податоците од клиничките испитувања покажаа ниска веројатност.

Ефекти на скелетната мускулатура: Ефекти на скелетната мускулатура, како што се миалгија, миопатија (вклучително и миозитис) и ретко рабдомиолиза со или без акутна бубрежна слабост, беа забележани кај некои пациенти третирани со росувастатин во сите дози и особено при дози > 20 mg.

Дозно-зависно зголемување на нивото на СК беше забележано кај пациентите кои земале росувастатин; повеќето случаи беа благи, асимптоматски и минливи. Во случај да нивоата на СК се покачени (повеќе од пет пати од ULN), треба да се прекине терапијата (погледнете во точка 4.4).

Ефекти на црниот дроб: Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, кај мал број на пациенти кои беа на терапија со росувастатин, беше забележано дозно-зависно покачување на трансaminaзите; во повеќето случаи, покачувањето беше благо, асимптоматско и минливо.

Пост-маркетиншко искуство

Дополнително на гореспоменатото, за време на пост-маркетиншкото искуство со росувастатин беа забележани следните несакани дејства:

Заболувања на нервниот систем

Многу ретки: полиневропатија, губење на меморијата

Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања

Непознати: кашлица, диспнеа

Гастроинтестинални заболувања

Непознати: дијареа

Хепато-билијарни заболувања

Многу ретки: жолтица, хепатитис

Ретки: зголемени трансaminaзи

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

Непознати: Stevens-Johnson синдром

Мускулно-скелетни и заболувања на сврзното ткиво и коските

Многу ретки: артралгија

Ренални и уринарни заболувања

Многу ретки: хематурија

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Непознати: едем

При употреба на некои статини беа забележани следните несакани дејства:

- депресија,

SmPCPII.035431/3	20.12.2012 – Updated: 22.07.2013
------------------	----------------------------------

CONFIDENTIAL



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- нарушено спиење, вклучувајќи несоница и ноќни кошмари,
- сексуални дисфункции,
- исклучителни случаи на интерстицијално заболување на белите дробови, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.4).

Забележаните стапки на рабдомиолиза, сериозни бубрежни настани и сериозни хепатални настани (главно зголемени хепатални трансминази), се повисоки при дози од 40 mg.

Педијатриска популација: При клиничката студија која траела 52 недели, беа забележани покачувања на креатин киназа > 10xULN и мускулни симптоми по вежбање или зголемена физичка активност почесто кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните (погледнете во точка 4.4). Во однос на останатото, безбедносниот профил на росувастатин беше сличен кај децата и адолесцентите и возрасните.

4.9 Предозирање

Не постои посебен третман во случај на предозирање. Во таков случај, пациентот треба да се третира симптоматски и ако е потребно да се преземат супортивни мерки. Потребно е да се следи функцијата на црниот дроб и нивото на СК. Хемодијализата нема да биде од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: агенси кои ги намалуваат серумските липиди, HMG-CoA редуктаза инхибитори, АТС код: С10АА07.

Механизам на дејство

Росувастатин претставува селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим кој го претвора 3-хидрокси-3-метилглутарил коензимот А до мевалонат, прекурсор на холестеролот. Примарното место на делување на росувастатинот е црниот дроб, целиот орган за намалување на холестерол.

Росувастатинот го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на површината на клетката при што го подобрува превземањето и катаболизмот на LDL-холестеролот и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, на тој начин намалувајќи го вкупниот број на VLDL и LDL партикули.

Фармакодинамски ефекти

Росувастатин го намалува покачениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите и го зголемува нивото на HDL-холестеролот. Исто така, ги намалува ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува ApoA-I (погледнете во Табела 1). Росувастатин го намалува и LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C и односите ApoB/ApoA-I.

Табела 1. Одговор на дозата кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена просечна промена на процентите од базната линија)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7		0
5	17	-45	-33	13	-3	-44		4

SmPCPII035431/3 20.12.2012 – Updated: 22.07.2013

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

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

Тераписки ефект се постигнува за време од 1 недела по почеток на терапијата, а 90% од максималниот одговор се постигнува за 2 недели. Максимален одговор вообичаено се постигнува за 4 недели и потоа се одржува.

Клиничка ефикасност

Росувастинонот е ефикасен кај возрасни со хиперхолестеролемија, со или без хипертриглицеридемија, независно од расата, полот или возраста и кај посебни популации како што се дијабетичари или пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од податоците извлечени од фаза III, беше утврдено дека росувастинон е ефикасен во третманот на повеќето од пациентите со тип IIa и IIb хиперхолестеролемија (просечно основна вредност на LDL-C околу 4,8 mmol/l) до прифатените целни вредности во водичите на Европската Асоцијација за Атеросклероза (EAS; 1998); околу 80% од пациентите третирани со 10 mg ги постигнаа целните вредности на LDL-C дефинирани од страна на EAS (< 3 mmol/l).

При една голема студија, на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија им беше даден росувастинон во дози од 20 mg до 80 mg при форсирана титрација. Сите дози се покажаа корисни за корегирање на липидните параметри и постигнување на целите. По титрација на дневна доза од 40 mg (терапија од 12 недели), LDL-C беше намален за 53%. 33% од пациентите ги постигнаа целните вредности на LDL-c според препораките на EAS (< 3 mmol/l).

При една студија со форсирана титрација, беа евалуирани 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и беше испитуван нивниот одговор на росувастинон во дози од 20 до 40 mg. Во вкупната популација, просечната редукција на LDL-C беше 22%.

За време на клиничките испитувања на ограничен број на пациенти, беше покажано дека росувастинон има дополнителна ефикасност во намалување на триглицеридите кога се употребува во комбинација со фенофибрат и во зголемување на нивото на HDL-C кога се употребува во комбинација со ниацин (погледнете во точка 4.4).

При мултицентричната, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (METEOR), 984 пациенти на возраст помеѓу 45 и 70 години со низок ризик за коронарно срцево заболување (дефиниран како Framingham ризик < 10% над 10 години), со просечна вредност на LDL-C од 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но со субклиничка атеросклероза (детектирано преку Carotid Intima Media Thickness - CIMT), беа рандомизирано посавени на 40 mg росувастинон еднаш дневно или плацебо во период од две години. Росувастинонот сигнификантно ја забави стапката на прогресија од максималната CIMT на 12 локации на каротидните артерии во споредба со плацебо за -0,0145 mm/годишно [95% -интервал на доверливост: од -0,0196 до -0,0093; p<0,0001]. Промената од почетната вредност изнесуваше -0,0014 mm годишно (-0,12% годишно (несигнификантна)) за росувастинон во споредба со прогресијата од +0,0131 mm годишно (1,12% годишно (p<0,0001)) за плацебо. Се уште не е демонстрирана директна корелација помеѓу намалувањето на CIMT и редукцијата на ризикот за кардиоваскуларни настани. Популацијата проучувана во METEOR студијата е со низок ризик за коронарни срцеви заболувања и не претставува целна група за росувастинон во доза од 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија и висок кардиоваскуларен ризик (погледнете во точка 4.2).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Во JUPITER студијата (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), беше одредуван ефектот на росувастантин врз појавата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања кај 17,802 мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Испитаниците беа рандомизирано поставени на плацебо ($n=8901$) или на росувастантин од 20 mg еднаш дневно ($n=8901$) и беа следени во просек од 2 години.

Концентрацијата на LDL-холестеролот беше намалена за 45% ($p<0.001$) во групата на росувастантин во споредба со плацебо групата.

Во post-hoc анализата на високо ризична подгрупа на испитаници со почетен Framingham ризик скор $> 20\%$ (1558 субјекти) беше утврдена статистички сигнификантна редуција на комбинираниот краен резултат за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокардијален инфаркт ($p=0,028$) при третман со росувастантин во споредба со плацебо. Апсолутната редуција на ризикот на стапката за појава на настани беше 8,8 на 1000 пациент-годишно. Вкупниот морталитет беше непроменет во оваа високо ризична група ($p=0,193$). При post-hoc анализата на подгрупа на високо ризични испитаници (вкупно 9302) со почетен SCORE ризик $\geq 5\%$ (екстраполиран да вклучи субјекти над 65 години) беше утврдена статистички сигнификантна редуција на комбинираниот краен резултат за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокардијален инфаркт ($p=0,0003$) при третман со росувастантин во споредба со плацебо. Апсолутната редуција на ризикот изразено во стапка за појава на настани била 5,1 на 1000 пациенти годишно. Вкупниот морталитет беше непроменет во оваа високо ризична група ($p=0,076$).

Во JUPITER студијата, 6,6% од лицата третирани со росувастантин и 6,2% од оние во плацебо групата биле исклучени од студијата поради некое несакано дејство. Најчести несакани дејства поради кои била прекината терапијата се: миалгија (0,3% росувастантин, 0,2% плацебо), абдоминална болка (0,03% росувастантин, 0,02% плацебо) и исип (0,02% росувастантин, 0,03% плацебо). Најчести несакани дејства со инциденца повисока или еднаква на плацебо биле: инфекции на уринарниот тракт (8,7% росувастантин, 8,6% плацебо), назофарингитис (7,6% росувастантин, 7,2% плацебо), болки во грбот (7,6% росувастантин, 6,9% плацебо) и миалгија (7,6% росувастантин, 6,6% плацебо).

Педијатриска популација

При двојно слепа, рандомизирана, мултицентрична плацебо-контролирана, 12-неделна студија ($n = 176$, 97 мажи и 79 жени) продолжена за уште 40 недели ($n = 173$, 96 мажи и 77 жени), отворена, во фаза на титрација доза на росувастантин, пациенти на возраст од 10–17 години (Tanner стадиум II–V, жени најмалку 1 година по првиот менструален циклус) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија примале росувастантин 5, 10 или 20 mg или плацебо - дневно во времетраење од 12 недели, а потоа сите биле на росувастантин еднаш на ден во времетраење од 40 недели. На почетокот на студијата, околу 30% од пациентите биле на возраст од 10–13 години и околу 17%, 18%, 40%, и 25% биле Tanner стадиум II, III, IV и V, соодветно.

LDL-C бил намален за 38,3%, 44,6% и 50,0% со росувастантинот во дози од 5, 10 и 20 mg, соодветно, во споредба со 0,7% со плацебо.

На крајот на 40-тата недела, со титрирање на дозата до целта, и дозирање до максималната доза од 20 mg еднаш дневно, 70 од 173 пациенти (40,5%) ја постигнаа целната вредност на LDL-C под 2,8 mmol/l.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

По 52 недели од испитувањето, не беше забележано влијание на третманот врз растот, тежината, ВМI или сексуалното созревање (погледнете во точка 4.4). Клиничкото искуство кај деца и адолесценти е ограничено и не се познати долготрајните ефекти на росувастатинот (>1 година) врз пубертетот. Ова испитување (n = 176) не беше соодветно за споредување на ретките несакани дејства.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Максималните концентрации на росувастатин во плазмата се постигнуваат за околу 5 часа по оралната администрација. Апсолутната биорасположливост изнесува околу 20%.

Дистрибуција

Росувастатинот во значајна мера се превзема од страна на црниот дроб кој е примарното место за синтеза и клиренс на LDL холестеролот. Волуменот на дистрибуција на росувастатинот изнесува околу 134 l. Околу 90% од росувастатинот се врзува за плазма протеините, главно за албуминот.

Метаболизам

Росувастатин подлегува на ограничен метаболизам (околу 10%). *In vitro* студиите со хумани хепатоцити укажуваат на тоа дека росувастатинот е слаб супстрат за метаболизмот базиран на цитохром P450. CYP2C9 бил првиот вклучен изоензим, заедно со 2C19, 3A4 и 2D6 кои се инволвирани во помал степен. Главни метаболити се N-десметил и лактон метаболитите. N-десметил метаболитот е за околу 50% помалку активен од росувастатин, додека лактонската форма се смета дека е клинички неактивна. На росувастатин му отпаѓа повеќе од 90% од активноста на циркуирачкиот инхибитор на HMG-CoA редуктаза.

Екскреција

Околу 90% од дозата на росувастатин се елиминира непроменета преку фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а останатиот дел се елиминира преку урината. Околу 5% се елиминира непроменет преку урината. Плазматскиот полу-живот на елиминација изнесува околу 19 часа. Полу-животот на елиминација не се зголемува при повисоки дози. Просечниот плазма клиренс изнесува околу 50 литри/час (коэффициент на варијација 21.7%). Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, во хепаталното превземање на росувастатинот е вклучен и мембранскиот транспортер OATP-C. Овој транспортер е значаен за хепаталната елиминација на росувастатинот.

Линеарност

Системската изложеност на росувастатин се зголемува пропорционално со дозата. Нема промени во фармакокинетските параметри по повеќекратно дозирање.

Посебни популации:

Возраст и пол

Не беше утврдено клинички значајно влијание на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин. Фармакокинетиката на росувастатин кај деца и адолесценти беше слична со онаа кај возрасни волонтери (погледнете во “Педијатриска популација” подолу).

Раса

Фармакокинетските студии покажаа околу 2 пати покачување на просечните AUC и C_{max} кај лицата со Азиско потекло (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со Кавкази; Кај Азиските-Индијци беше забележано покачување за околу 1,5 пати на просечните



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

AUC и C_{max} . Фармакокинетските анализи не покажаа клинички значајни разлики во фармакокинетките помеѓу Кавкаската и Црната раса.

Ренална инсуфициенција

За време на студијата во која беа вклучени лица со различни степени на бубрежни оштетувања, беше утврдено дека благите до умерени бубрежни заболувања немаа влијание врз плазма концентрацијата на росувастанин или на N-десметил метаболитот. Кај лицата со тешки оштетувања ($CrCl < 30$ ml/min или 0,5 ml/s), беше забележано зголемување на концентрацијата на росувастанин во плазмата за 3 пати и зголемување на концентрацијата на N-десметил метаболитот за 9 пати во споредба со здрави волонтери. Рамнотежните (steady-state) концентрации на росувастанин во плазмата кај лица на хемодијализа беа околу 50% поголеми во споредба со здрави волонтери.

Хепатална инсуфициенција

За време на студијата во која беа вклучени лица со различни степени на хепатални оштетувања, не биле пронајдени докази за зголемена изложеност на росувастанин кај лицата со Child-Pugh вредности од 7 или пониски. Сепак, кај две лица со Child-Pugh вредности од 8 и 9 било забележано зголемување на системската изложеност за барем 2 пати во споредба со оние со пониски Child-Pugh вредности. Не постои искуство кај лица со Child-Pugh вредности над 9.

Педијатриска популација

Фармакокинетските параметри кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 17 години не беа целосно опишани. Во една мала фармакокинетска студија со росувастанин (даден во облик на таблети) кај 18 педијатриски пациенти било забележано дека изложеноста кај педијатриските пациенти е компарабилна со изложеноста кај возрасните пациенти. Исто така, резултатите укажуваат дека не се очекува голема девијација од пропорционалноста на дозата.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажаа на посебна опасност за луѓето земајќи ги во предвид конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Не беа евалуирани специфичните тестови за испитување на ефектите врз hERG. Несакани дејства не беа забележани за време на клиничките испитувања, но беа забележани кај животните при нивоа на изложеност слични на нивоата на клиничка изложеност, и тоа беа следните несакани дејства: За време на студиите за испитување на токсичноста при повторена доза кај глувците, стаорците и во помал степен со ефекти на мочниот меур кај кучињата, но не и кај мајмуните, беа забележани хистопатолошки промени на црниот дроб за кои се смета дека се резултат на фармаколошкото дејство на росувастанин. Исто така, при повисоки дози, кај мајмуните и кучињата била забележана тестикуларна токсичност. Репродуктивна токсичност била забележана кај стаорци, со намален број на новороденчиња, намалена тежина и преживување при дози токсични за мајката, каде системските изложувања биле неколку пати поголеми од терапевското ниво на изложеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Безводна лактоза

Микрокристална целулоза (E460)

Кросповидон



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Магнезиум стеарат (E572)
Колоидна безводна силика (E551)

Филм обвивка:

Лактоза монохидрат
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол 6000
Базичен бутилиран метакрилат кополимер

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.
Не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (перфориран блистер OPA/Al/PVC – Al): 28 филм-обложени таблети во кутија.
Блистер (перфориран блистер OPA/Al/PVC – Al): 30 филм-обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

28 x 5 mg: 15-7296/10
30 x 5 mg: 15-48/13
28 x 10 mg: 15-7298/10
30 x 10 mg: 15-48/2-13
28 x 20 mg: 15-7299/10
30 x 20 mg: 15-48/3-13
28 x 40 mg: 15-7300/10
30 x 40 mg: 15-48/4-13
28 x 15 mg: 15-7545/11
30 x 15 mg: 15-48/5-13
28 x 30 mg: 15-7546/11
30 x 30 mg: 15-48/6-13



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

Росвера филм-обложени таблети 28x5 mg, 28x10 mg, 28x20 mg, 28x40 mg: 01.02.2011

Росвера филм-обложени таблети 28x15 mg, 28x30 mg: 24.02.2012

Росвера филм-обложени таблети 30x5 mg, 30x10 mg, 30x20 mg, 30x40 mg, 30x15 mg, 30x30 mg:
06.03.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

22.07.2013

