

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Epri[®], film tablete, 10 mg

Pakovanje: ukupno 30 film tableta; blister, 3 x 10 film tableta

Epri[®], film tablete, 20 mg

Pakovanje: ukupno 30 film tableta; blister, 3 x 10 film tableta

Epri[®], film tablete, 40 mg

Pakovanje: ukupno 30 film tableta; blister, 3 x 10 film tableta

Proizvođač: **1. MERCKLE GMBH**
2. HBM PHARMA S.R.O.
1. Ludwig-Merckle-Strasse 3, Blaubeuren, Nemačka
Adresa: **2. Sklabinska 30, Martin, Slovačka**

Podnosilac zahteva: **TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Makenzijeva 24, Vračar, Beograd**

1. IME LEKA

Epri[®], film tableta, 10 mg
Epri[®], film tableta, 20 mg
Epri[®], film tableta, 40 mg

INN: rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Epri, 10 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Epri, 20 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Epri, 40 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin-kalcijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Epri, 10 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 97,97 mg laktoza, monohidrata
Epri, 20 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 195,94 mg laktoza, monohidrata
Epri, 40 mg, film tableta: jedna film tableta sadrži 175,09 mg laktoza, monohidrata

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Epri, 10 mg, film tableta: okrugle bikonveksne film tablete ružičaste boje sa podeonom crtom na jednoj strani tablete.

Epri, 20 mg, film tableta: okrugle bikonveksne film tablete ružičaste boje sa podeonom crtom na jednoj strani tablete.

Epri, 40 mg, film tableta: ovalne bikonveksne film tablete ružičaste boje sa podeonom crtom na jednoj strani tablete.

Epri, film tableta jačine 10 mg, 20 mg i 40 mg može se podeliti na dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hiperholesterolemije

Odrasli, adolescenti i deca od 10 godina starosti i iznad sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa uključujući i heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili mešovitom dislipidemijom (tip IIb) kao dodatak dijete kada nije dovoljan odgovor na dijetu i druge nefarmakološke terapije (npr. fizička aktivnost, smanjenje telesne mase).

Homozigotna porodična hiperholesterolemija kao dodatak dijete i drugim terapijama za smanjenje nivoa lipida (npr. afereza LDL) ili ako takve terapije nisu primerene.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata kod kojih je procenjeno da imaju visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja (videti poglavlje 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije, pacijent treba da se podvrgne standardnoj dijeti za smanjivanje holesterola koju treba nastaviti i tokom terapije. Ovu dozu treba individualno prilagoditi prema ciljevima terapije i odgovoru pacijenta, korišćenjem aktuelnih smernica za terapiju.

Epri se može davati u bilo koje doba dana, uz hranu ili bez nje.

Terapija hiperholesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg ili 10 mg jednom dnevno, uzeta peroralnim putem kod pacijenata koji ranije nisu primali statine i kod onih koji prelaze sa terapije drugim inhibitorima HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze, treba uzeti u obzir individualni nivo holesterola svakog pacijenta, kao i budući kardiovaskularni rizik, kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (videti dole).

Ako je neophodno podešavanje doze, povećanje doze do sledećeg doznog nivoa može da se izvrši posle 4 nedelje od početne terapije (videti poglavlje 5.1).

Zbog povećane stope prijavljivanja neželjenih reakcija pri primeni doze od 40 mg u poređenju sa ostalim dozama (videti poglavlje 4.8), konačnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno kod onih sa porodičnom hiperholesterolemijom), koji svoj terapijski cilj ne postižu sa 20 mg, i kod kojih će se raditi rutinsko praćenje (videti poglavlje 4.4). Kada se uvodi doza od 40 mg preporučuje se nadzor lekara specijaliste.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja, korišćena je doza od 20 mg dnevno (videti poglavlje 5.1).

Pedijatrijska populacija

Upotreba kod dece treba da bude pod nadzorom lekara specijaliste.

Deca i adolescenti od 10 do 17 godina starosti (dečaci koji su u II ili višem stadijumu po Tanner-u, i devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa)

Kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajena početna doza je 5 mg dnevno. Uobičajeni raspon doze je od 5-20 mg jednom dnevno, *per os*. Titraciju treba sprovesti prema individualnom odgovoru i podnošljivosti leka kod pedijatrijskih pacijenata, kako je navedeno u preporukama za lečenje pedijatrijske populacije (videti poglavlje 4.4). Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za snižavanje nivoa holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom. Bezbednost i efikasnost doza većih od 20 mg nisu utvrđene u ovoj populaciji.

Deca mlađa od 10 godina

Iskustvo kod dece do 10 godina starosti ograničeno je na mali broj dece (uzrasta između 8 i 10 godina) koji pate od homozigotne porodične hiperholesterolemije. Prema tome, rosuvastatin se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 10 godina.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza od 5 mg (videti poglavlje 4.4). Nikakva druga podešavanja doze samo zbog starosti pacijenata nisu potrebna.

Doziranje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom

Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno nikakvo podešavanje doze. Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <60 mL/min). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom. Upotreba rosuvastatina kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom je kontraindikovana u svim dozama (videti poglavlja 4.3 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa insuficijencijom jetre

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika sa skorom Child-Pugh od 7 ili nižim. Međutim, povećana sistemska izloženost je zabeležena kod ispitanika sa skorom Child-Pugh 8 i 9 (videti poglavlje 5.2). Kod ovih pacijenata treba proceniti i bubrežnu funkciju (videti poglavlje 4.4). Nema iskustava sa pacijentima koji imaju skor Child-Pugh preko 9. Rosuvastatin je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti poglavlje 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost beleži se kod ljudi azijske rase (videti poglavlja 4.4 i 5.2).

Za ljude azijskog porekla preporučuje se početna doza od 5 mg. Kod ovih pacijenata, doza od 40 mg je kontraindikovana.

Genetski polimorfizam

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

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučuje se početna doza od 5 mg (videti poglavlje 4.4).

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (videti poglavlje 4.3).

Istovremena primena drugih lekova

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rbdomiolizu) je povećan kada se rosuvastatin daje u kombinaciji sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usled interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavir i/ili tipranavir; videti poglavlja 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i ukoliko je

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije rosuvastatinom. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa rosuvastatinom neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu rosuvastatina (videti poglavlje 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Epri je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na neku od pomoćnih supstanci leka.
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre uključujući i neobjašnjivi, perzistentni porast transaminaza u serumu kao i svaki porast transaminaza u serumu koji 3 x prelazi gornju granicu normale (GGN).
- kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <30 mL/min).
- kod pacijenata sa miopatijom.
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin.
- tokom trudnoće i dojenja, i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije.

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu.

U ove faktore spadaju:

- umerena bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 60 mL/min)
- hipotiroidizam
- postojanje lične ili porodične istorije naslednih mišićnih bolesti
- prethodna istorija mišićne toksičnosti pri primeni drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zloupotreba alkohola
- situacije kada može da dođe do povišenih nivoa leka u plazmi
- pacijenti azijskog porekla
- istovremena upotreba fibrata.

(videti Poglavlja 4.4; 4.5 i 5.2)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstvo na bubrege

Proteinurija, otkrivena test trakom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih višim dozama rosuvastatina, posebno 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti poglavlje 4.8). U postmarketinškom periodu, incidenca prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg. Potrebno je razmotriti procenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju dozu leka od 40 mg.

Dejstvo na skeletne mišiće

Kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin, bez obzira na dozu, a posebno pri dozama većim od 20 mg, zabeleženo je delovanje na skeletne mišiće, kao npr. mialgija, miopatija i retko rabdomioliza. Veoma retki

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

slučajevi rabdomiolize zabeleženi su pri primeni leka ezetimib u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija (videti poglavlje 4.5) i savetuje se oprez kod kombinovane upotrebe ovih lekova.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaze (CK) ne treba meriti nakon iscrpljujućeg fizičkog napora ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja CK koji mogu da utiču na tumačenje rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povišeni pre uvođenja terapije ($>5 \times \text{GGN}$) posle 5 – 7 dana treba uraditi testove da se ovi rezultati potvrde. Ako ponovljeni test pre uvođenja terapije pokaže da je $\text{CK} > 5 \times \text{GGN}$, terapiju ne treba ni započinjati.

Pre terapije

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:

- bubrežna insuficijencija
- hipotiroidizam
- lična ili porodična istorija naslednih mišićnih poremećaja
- prethodna istorija mišićne toksičnosti sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotreba alkohola
- starosna dob preko 70 godina
- situacije u kojima može da dođe do povišenih nivoa leka u plazmi (videti poglavlje 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako su nivoi CK značajno povišeni pre uvođenja terapije ($>5 \times \text{GGN}$) onda terapiju ne treba ni započinjati.

Dok traje terapija

Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčenje mišića, posebno ako su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba meriti nivo CK. Terapiju treba obustaviti ako su nivoi CK značajno povišeni ($>5 \times \text{GGN}$) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i ako su nivoi $\text{CK} \leq 5 \times \text{GGN}$). Ako se simptomi povuku i nivoi CK vrate na normalu, treba razmisliti o ponovnom uvođenju rosuvastatina ili alternativnog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi, uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje nivoa CK kod pacijenata bez simptoma nije neophodno. Zabeleženi su vrlo retki izveštaji o imuno-posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim nivoima kreatin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uz prateću terapiju. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije jeste zabeležena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze uz derivate fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antifungalne lekove, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Prema tome, ne preporučuje se kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila. Korist od dodatnog smanjenja nivoa lipida pri kombinovanoj primeni rosuvastatina sa fibratima ili niacinom treba pažljivo proceniti u odnosu na potencijalne rizike pri primeni takve kombinacije. Doza od 40 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti poglavlja 4.5 i 4.8).

Ne preporučuje se istovremena primena rosuvastatina i fusidinske kiseline. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući i fatalne slučajeve) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju (videti odeljak 4.5).

Rosuvastatin se ne sme koristiti kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjima koja ukazuju na miopatiju ili predisponiraju razvoj bubrežne insuficijencije usled rabdmiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Utica j na funkciju jetre

Kao i sve druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin treba oprezno koristiti kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju oboljenje jetre u anamnezi.

Preporučuje se da se test funkcije jetre obavi pre započinjanja i 3 meseca nakon započinjanja terapije. Rosuvastatin treba obustaviti ili dozu smanjiti ako nivo transaminaza u serumu bude veći od trostruke vrednosti gornje granice normale. Incidenca teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom manifestuju kao povišeni nivoi transaminaza jetre) u postmarketinškom periodu veća je pri primeni doze od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je izazvana hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije rosuvastatinom treba lečiti osnovnu bolest.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu izloženost ljudi azijske rase rosuvastatinu u poređenju sa ljudima bele rase (videti poglavlja 4.2 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavinom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od sniženja nivoa lipida primenom rosuvastatina kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje nivoa rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i tokom titriranja doze rosuvastatina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaza (videti poglavlja 4.2 i 4.5)

Pomoćne supstance

Lek Epri sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Intersticijalna bolest pluća

U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća kod upotrebe nekih statina, posebno pri dugotrajnim terapijama (videti poglavlje 4.8). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravlja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ako se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Dijabetes melitus

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

U JUPITER studiji, zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa melitusa 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u placebo grupi, uglavnom kod pacijenata sa vrednostima glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/L.

Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visina), telesne mase, BMI (indeks telesne mase), i sekundarnih karakteristika polnog sazrevanja prema Tanner stadijumima kod pedijatrijskih pacijenata od 10 do 17 godina starosti, koji uzimaju rosuvastatin, je ograničena na period od godinu dana. Posle 52 nedelje terapije u studiji, nije otkriven nikakav uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti poglavlje 5.1). Ograničena su iskustva kliničkih studija kod dece i adolescenata, a efekti rosuvastatina nakon dugotrajne primene (>1 godine) na pacijente u pubertetu su nepoznati.

U kliničkoj studiji u kojoj su deca i adolescenti primali rosuvastatin 52 nedelje, povećanja vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10xGGN i mišićni simptomi posle vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti primećeni su češće u poređenju sa posmatranjima u kliničkim studijama kod odraslih (videti poglavlje 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti istovremeno primenjenih lekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATP1B1 i efluksni transportni protein BCRP. Istovremena primena rosuvastatina sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (videti poglavlja 4.2, 4.4 i 4.5 -Tabelu 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije sa rosuvastatinom i ciklosporinom, PIK vrednosti rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego kod vrednosti zabeleženih kod zdravih dobrovoljaca (videti Tabelu 1). Primena rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (videti poglavlje 4.3). Istovremeno davanje nije uticalo na koncentracije ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremeno davanje inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Prema tome, istovremena primena rosuvastatina i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle pažljivog podešavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti poglavlje 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu 1).

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Gemfibrozil i drugi lekovi za snižavanje nivoa lipida: Istovremena upotreba rosuvastatina i gemfibrozila, dovela je do dvostrukog povećanja C_{max} i PIK rosuvastatina (videti poglavlje 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može doći do farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) kojima se snižava nivo lipida (≥ 1 g/dan) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju kao monoterapija. Kontraindikovano je davanje doze rosuvastatina od 40 mg zajedno sa fibratima (videti poglavlja 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata dozu treba započinjati sa 5 mg.

Ezetimib: Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja PIK rosuvastatina 1,2 puta kod osoba sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija, u smislu neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba (videti poglavlje 4.4).

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum hidrosid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50 %. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene rosuvastatina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do 20 % smanjenja PIK i 30 % smanjenja C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može da bude izazvana povećanim motilitetom creva do koje dovodi eritromicin.

Enzimi citohroma P450: Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. Uz to, rosuvastatin se sporo metaboliše putem ovih izoenzima. Zato se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina, flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtevaju podešavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu 1): U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba podesiti dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) dva i više puta treba započeti lečenje sa 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba podesiti tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primer doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Tabela 1: Efekti istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem efektu) iz objavljenih kliničkih studija

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 meseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8	10 mg, jedna doza	3,1 puta↑

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

dana		
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta↑
Klopidogrel 300 mg inicijalna doza, i 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑ **
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg OD, 14 dana	1,2 puta↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	28% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao “↑“, bez promene „↔“, smanjenje “↓“		
** Nekoliko studija interakcija izvedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.		
OD= jednom dnevno; BID= dva puta dnevno; TID= tri puta dnevno; QID=četiri puta dnevno		

Efekti rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove

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

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja PIK etinil estradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povišene nivoe lekova u plazmi treba imati na umu kada se bira doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanice koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST pa se ne mogu isključiti slični efekti. Međutim, ova kombinacija je bila intenzivno korišćena u kliničkim ispitivanjima, i podnošljivost je bila dobra.

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Ostali lekovi:

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

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcija rosuvastatina i fusidinske kiseline. Kao i sa drugim statinima, u postmarketinškom periodu prijavljeni su neželjeni događaji na nivou mišića, uključujući rabdomiolizu, kada su rosuvastatin i fusidinska kiselina istovremeno primenjivani. Prema tome, ne preporučuje se istovremena primena rosuvastatina i fusidinske kiseline. Ukoliko je moguće preporučuje se privremeni prekid terapije rosuvastatinom. Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu, pacijente treba pažljivo pratiti.

Pedijatrijska populacija:

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih. Step en interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Rosuvastatin je kontraindikov an u periodu trudnoće i dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

Budući da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti poglavlje 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe ovog leka, terapiju treba odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mleku ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju u mleku žena (videti poglavlje 4.3).

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

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Međutim, na osnovu farmakodinamskih svojstava, malo je verovatno da rosuvastatin utiče na ove sposobnosti. Tokom upravljanja vozilima ili mašinama, treba uzeti u obzir da tokom terapije može doći do pojave vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri primeni rosuvastatina su po pravilu blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Na osnovu kliničkih podataka dobijenih u kliničkim studijama i obimnog post-marketingškog iskustva, naredna tabela daje pregled profila neželjenih reakcija rosuvastatina. Navedene neželjene reakcije klasifikovane su na osnovu učestalosti i sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija klasifikovana je na sledeći način: Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Veoma retka ($< 1/10000$); Nije poznato (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Tabela 2. Neželjene reakcije na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketingškog iskustva

Sistem organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nije poznato
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>			Trombocitopenija		
<i>Imunološki poremećaji</i>			Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrinološki poremećaji</i>	Dijabetes melitus ¹				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, Ošamućenost			Polineuropatija, Gubitak memorije	Periferna neuropatija, Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					Kašalj, Dispnea
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Konstipacija, Nauzeja, Abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Povišene vrednosti transaminaza	Žutica, Hepatitis	
<i>Poremećaji na</i>		Pruritus,			<i>Stevens-</i>

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

<i>nivou kože i potkožnog tkiva</i>		Osip, Urtikaria			<i>Johnson sindrom</i>
<i>Poremećaji mišično-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>	Mialgija		Miopatija (uključujući miozitis), Rabdomioliza	Artralgija	Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama Imuno-posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i>				Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>				Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija				Edem
¹ Učestalost će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, povišeni trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti).					

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozno zavisna.

Dejstva na bubrege: Proteinurija, otkrivena testom sa tračicom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih rosuvastatinom. Promene vrednosti proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima, sve do ++ ili više, beleže se kod $< 1\%$ kod pacijenata lečenih dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata lečenih dozama od 40 mg. Manji porast vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima do + primećen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija opada ili potpuno spontano nestaje sa nastavkom terapije. Pregled podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinško iskustvo nisu otkrili uzročnu povezanost između proteinurije i akutne, odnosno progresivne bolesti bubrega. Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava retka.

Dejstva na skeletno-mišićni sistem: Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, zabeležena su kod pacijenata lečenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama koje su veće od 20 mg. Dozno zavisno povećanje nivoa CK zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni. Ako su nivoi CK povišeni ($> 5 \times \text{GGN}$), terapiju treba obustaviti (videti poglavlje 4.4).

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Dejstva na jetru: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze beleži se dozno-zavisno povećanje transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:
Seksualna disfunkcija.

U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugotrajne terapije (videti poglavlje 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju povišenjem transaminaza jetre) veća je pri primeni doze od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10xGGN i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih (videti poglavlje 4.4). U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata je bio sličan bezbednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Preoziranje

Nema specifične terapije u slučaju preoziranja. U slučaju preoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suportivne mere. Treba pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Malo je verovatno da hemodijaliza može biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)
Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)
Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Farmakoterapijska grupa: inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC kod: C10AA07

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzim koji ograničava brzinu kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor holesterola. Primarno mesto dejstva rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija i povećava preuzimanje i katabolizam LDL i inhibira hepatičku sintezu VLDL, smanjujući na taj način ukupni broj čestica VLDL i LDL.

Farmakodinamska dejstva

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride, a povećava HDL-holesterol. On takođe smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (videti Tabelu 3). Rosuvastatin takođe smanjuje koeficijente LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i ne-HDL-C/HDL-C kao i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Dozni odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (podešeni srednji procenat promene u odnosu na predterapijski nivo)

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

Terapijsko dejstvo se postiže u roku od nedelju dana po započinjanju terapije, a 90% maksimalnog dejstva se postiže posle 2 nedelje. Maksimalno dejstvo se obično postiže u roku od 4 nedelje, i potom održava.

Klinička efikasnost

Rosuvastatin je efikasan kod odraslih sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, nezavisno od rase, pola, ili uzrasta u posebnim populacijama kao što su dijabetičari, ili pacijenti sa familijarnom hiperholesterolemijom.

U objedinjenim podacima studija treće faze, pokazano je da je efikasan za lečenje većine pacijenata koji imaju hiperholesterolemiju tipa IIa i IIb (srednja predterapijska vrednost LDL-C oko 4,8 mmol/L) po ciljnim vrednostima koje je definisalo Evropsko udruženje za aterosklerozu (EAS; 1998); oko 80% pacijenta lečenih dozom od 10 mg dostiglo je ciljne vrednosti EAS za nivoe LDL-C (<3 mmol/L).

U jednoj velikoj studiji, 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dobijali su rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po dizajnu studije sa forsiranom titracijom. Sve doze su pokazale povoljno dejstvo na parametre lipida i terapiju do ciljnih vrednosti. Po titraciji do dnevne doze od 40 mg

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

(12 nedelja terapije), LDL-C je smanjen za 53%. 33% pacijenata je dostiglo vrednosti iz smernica EAS za nivoe LDL-C (<3 mmol/L).

U jednom otvorenom ispitivanju sa forsiranom titracijom, ispitivana su 42 pacijenta sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom da se utvrdi njihov odgovor na rosuvastatin 20 - 40 mg. U celoj ovoj populaciji, srednje smanjenje vrednosti LDL-C iznosilo je 22%.

U kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, pokazano je da rosuvastatin ima dodatno dejstvo na snižavanje triglicerida kada se koristi u kombinaciji sa fenofibratom, kao i na povećanje nivoa HDL-C kada se koristi u kombinaciji sa niacinom (videti poglavlje 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji (METEOR), 984 pacijenata starosti između 45 i 70 godina, i sa niskim rizikom od koronarne bolesti srca (koja se definiše kao Framinghamski rizik <10% u periodu od 10 godina), sa srednjom vrednošću LDL-C od 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), ali sa subkliničkom aterosklerozom (koja se definiše kao zadebljanje karotidne intime i medie, *Carotid Intima Media Thickness/CIMT*) randomizovani su da primaju 40 mg rosuvastatina jednom dnevno ili placebo tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije do maksimalne CIMT na 12 tačaka na karotidnoj arteriji u poređenju sa placebom za -0,0145 mm/godišnje [interval pouzdanosti 95%: -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Promena od predterapijskog nivoa iznosila je -0,0014 mm/godišnje (-0,12%/godišnje (nije signifikantno)) za rosuvastatin u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm/godišnje (1,12%/godišnje ($p < 0,0001$)) za placebo. Nije pokazana direktna korelacija između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja. Populacija obuhvaćena studijom METEOR je bila niskorizična za koronarnu bolest srca, i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin 40mg. Dozu od 40mg treba propisivati samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom izloženim visokom kardiovaskularnom riziku (videti poglavlje 4.2).

Opravdanost korišćenja statina u primarnoj prevenciji: U Intervencijskoj Studiji Procene Rosuvastatina (JUPITER), uticaj rosuvastatina na pojavu velikih aterosklerotičnih kardiovaskularnih (KV) bolesti je procenjen kod 17802 muškaraca (≥ 50 godina starosti) i žena (≥ 60 godina starosti).

Ispitanici u studiji su nasumično raspoređeni u placebo grupu ($n=8901$) ili u grupu koja je uzimala rosuvastatin 20 mg jednom dnevno ($n=8901$) i praćeni su prosečno 2 godine.

Koncentracija LDL-holesterola je snižena za 45% ($p < 0,001$) u grupi koja je uzimala rosuvastatin u poređenju sa placebo grupom.

U *post-hoc* analizi visoko rizične podgrupe ispitanika sa osnovnim Framingham skorom za rizik >20% (1558 ispitanika) postojalo je značajno smanjenje u kombinovanom ishodu koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p=0,028$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika na 1000 pacijenata-godina je bilo 8,8. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj visoko rizičnoj grupi ($p=0,193$). U *post-hoc* analizi visoko rizične podgrupe ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) sa osnovnim SCORE rizikom $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili učesnici stariji od 65 godina) postojalo je značajno smanjenje u kombinovanom primarnom parametru efikasnosti koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p=0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika je bilo 5,1 na 1000 pacijenata-godina. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj visoko rizičnoj grupi ($p=0,076$).

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su primali placebo prekinuli su upotrebu lekova u studiji zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prestanka terapije su: mialgija (0,3% rosuvastatin grupa, 0,2% placebo grupa), abdominalni bol (0,03% rosuvastatin grupa, 0,02% placebo grupa) i osip (0,02% rosuvastatin grupa, 0,03% placebo grupa). Najčešće neželjene reakcije sa učestalošću pojavljivanja većom ili jednakom placebo bile su infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin grupa, 8,6% placebo grupa), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin grupa, 7,2% placebo grupa), bol u leđima (7,6% rosuvastatin grupa, 6,9% placebo grupa) i mialgija (7,6% rosuvastatin grupa, 6,6% placebo grupa).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slepoj, randomiziranoj, multicentričnoj, placebo-kontrolisanoj, 12-nedeljnoj studiji (n=176,97 dečaka i 79 devojčica) koja je praćena 40-nedeljnom (n=173, 96 muškaraca i 77 žena), otvorenom, fazom sa titracijom doze rosuvastatina, pacijenti starosti 10-17 godina (Tanner stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin 5 mg, 10 mg ili 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 nedelja, a onda su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno tokom 40 nedelja. Na početku studije, približno 30% pacijenata je bilo između 10-13 godina starosti i približno 17% je bilo u Tanner stadijumu II, 18% u Tanner stadijumu III, 40% u Tanner stadijumu IV i 25% u Tanner stadijumu V.

LDL holesterol je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa 0,7% pri uzimanju placeba.

U nastavku studije, nakon 40 nedelja otvorenog praćenja, sa maksimalnom dozom od 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 pacijenata (40,5%) su postigli ciljani nivo LDL holesterola koji je niži od 2,8 mmol/L.

Posle 52 nedelje terapije u okviru studije, nije uočen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti poglavlje 4.4). Iskustvo sa kliničkim studijama na deci i adolescentima je ograničeno i dugoročni efekat rosuvastatina (>godinu dana) na pubertet je nepoznat. Ova studija (n=176) nije pogodna za poređenje retkih neželjenih reakcija.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se obimno preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin sporo metabliše putem citohroma P450. CYP2C9 je bio osnovni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su bili uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metabolit. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktone smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorne aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

Ekskrecija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u neizmenjenom obliku u fecesu (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 časova. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska srednja vrednost plazma klirensa iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetru uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon ponovljenih dnevnih doza.

Posebne populacije

Starost i pol: Nema klinički relevantnog efekta starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična onoj kod odraslih dobrovoljaca (videti „Pedijatrijska populacija“ u tekstu ispod).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Koreanci) u poređenju sa ispitanicima bele rase; Azijati indijskog porekla pokazuju približno 1,3 puta povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} . Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima bubrežne insuficijencije, blaga do umerena bubrežna insuficijencija nije imala uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškom insuficijencijom ($CL_{KR} < 30$ mL/min) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Koncentracije rosuvastatina u stanju ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su u proseku 50% veće nego kod zdravih dobrovoljaca.

Insuficijencija jetre: U jednoj studiji sa ispitanicima sa različitim nivoima hepatičke insuficijencije nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali Child-Pugh skor 7 ili niži. Međutim, dva ispitanika koji su imali Child-Pugh skor 8 odnosno 9 pokazali su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa ispitanicima koji su imali niži Child-Pugh skor. Nije bilo iskustva sa ispitanicima koji imaju Child-Pugh skor preko 9.

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

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetički parametri kod pedijatrijskih pacijenata (od 10 do 17 godina

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

starosti) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom nisu kompletno opisani. U maloj farmakokinetičkoj studiji sa rosuvastatinom (dat u obliku tableta) u 18 pedijatrijskih pacijenata pokazano je da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata uporediva sa izloženošću kod odraslih pacijenata. Pored toga, rezultati ukazuju da se ne očekuje veliko odstupanje od proporcionalnosti doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Epri; film tableta; 10 mg; 20 mg; 40 mg:

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Krosповidon (tip B)
Hidroksipropilceluloza;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Magnezijum-stearat;

Film (obloga) tablete (Opadry II Pink 30K84560):

Laktoza, monohidrat;
Hipromeloza 6 cP;
Titan-dioksid (E 171);
Triacetin;
Gvožđe-(III)oksid, crveni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Epri; film tableta; 10 mg; 20mg; 40mg:

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC-Al ili PVC/PVDC-Al), koji sadrži 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD, Makenzijeva 24, Vračar, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Epri, 10 mg (3 x 10 film tableta): 515-01-03022-14-001

Epri, 20 mg (3 x 10 film tableta): 515-01-03025-14-001

Epri, 40 mg (3 x 10 film tableta): 515-01-03031-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Epri, 10 mg (3 x 10 film tableta): 03.11.2015.

Epri, 20 mg (3 x 10 film tableta): 03.11.2015.

Epri, 40 mg (3 x 10 film tableta): 03.11.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2015.

Broj rešenja: 515-01-03022-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03025-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (20 mg)

Broj rešenja: 515-01-03031-14-001 od 03.11.2015. za lek Epri[®], film tablete, 30 x (40 mg)