

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË BARIT

1. EMRI I BARIT

Co-Roswera 10 mg/10 mg film tableta të mbështjellura

Co-Roswera 20 mg/10 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

10 mg/10 mg: 1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg rosuvastatin (në formë të rosuvastatin kalciumit) dhe 10 mg ezetimib.

20 mg/10 mg: 1 film tabletë e mbështjellur përmban 20 mg rosuvastatin (në formë të rosuvastatin kalciumit) dhe 10 mg ezetimib.

Supstancat ndihmëse me efekt të njohur:

	10 mg/10 mg film tableta të mbështjellura	20 mg/10 mg film tableta të mbështjellura
laktoza	62,85 mg	62,85 mg

Bari përmban natrium në gjurmë.

Për listën e plotë të supstancave ndihmëse, shihni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura.

10 mg/10 mg: Film tableta të mbështjellura të kafta në të verdha të zbehta deri në të zbehtë të kaftë në të verdhë të rumbullakëta, lehtë bikonvekse me skaje të pjerrëta, me shenjën e gravuar R2 në njërin anë të tabletës. Diametri i tabletës: afërsisht 10 mm.

20 mg/10 mg: Film tableta të mbështjellura me ngjyrë rozë të zbehtë, lehtë bikonvekse me skaje të pjerrëta, me shenjën e gravuar R4 në njërin anë të tabletës. Diametri i tabletës: afërsisht 10 mm.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hiperkolesterolemia primare/Hiperkolesterolemia homozigote familiare

Co-Roswera është e indikuar si terapi substitutive me dietë dhe terapi të tjera jofarmakologjike (për shembull aktivitet fizik, peshë trupore e zvogëluar), te pacientët e rritur me hiperkolesterolemi primare (heterozigote familjare dhe jofamiljare) ose me hiperkolesterolemi familjare homozigote që është e kontrolluar në mënyrë adekuate me barna të cilat jepen në nivel të njëjtë si dozë fikse por si barna të ndara.

Parandalimi i ndodhive kardiovaskulare

Co-Roswera është e indikuar si terapi zëvendësuese te pacientët e rritur të cilët gjenden e vet njëkohësisht në mënyrë adekuate e kontrollojnë me rosuvastatin dhe me ezetimib në nivel të njëjtë të

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dozës si në kombinim me dozen fikse, por edhe si barna të ndara për zvogëlimin e rrezikut nga ndodhitë kardiovaskulare te pacientët me sëmundje koronare të zemrës (CHD) dhe me histori akute të sindromës koronare (ACS).

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Para fillimit të terapisë, pacientit duhet t'i përshkruhet dieta standarde për zvogëlimin e nivelit të kolesterolit që duhet të vazhdohet gjatë terapisë me këtë bar.

Doza e rekomanduar e barit Co-Roswera është një tabletë në ditë. Bari Co-Roswera mund të merret në çfarëdo kohe të ditës, me ose pa ushqim.

Pas kalimit në barin Co-Roswera gjendja e pacientit duhet të kontrollohet me anë të dozave të përcaktuara të barnave monokomponente, të dhëna në të njëjtën kohë. Doza e barit Co-Roswera duhet të bazohet në dozat e kombinimit të përbërësve individualë në momentin e ndërrimit.

Co-Roswera nuk është i përshtatshëm për fillimin e terapisë. Fillimi i terapisë ose përshtatshmëria e dozës, nëse është e nevojshme, duhet të bëhet kryesisht me barna monokomponente, të marra në të njëjtën kohë, kurse vetëm pas përcaktimit të përgjigjes ndaj dozës së aplikuar, mund të bëhet kalimi në kombinimin fiks të dozës së përshtatshme.

Aplikimi i njëkohshëm me sekuestrante (larguesit) të acideve biliare

Doza e barit Co-Roswera duhet të merret më së paku 2 orë para ose 4 orë pas aplikimit të sekuestrantëve të acideve biliare (shihni seksionin 4.5).

Popullatat e posaçme

Personat e moshuar

Rekomandohet doza fillestare prej 5 mg rosuvastatin te pacientët më të moshuar se 70 vjet (shihni seksionin 4.4). Përshtatshmëritë tjera të dozës nuk janë të domosdoshme lidhur me moshën.

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës te pacientët me funksion të lehtë deri mesatar të veshkave. Doza e rekomanduar fillestare është 5 mg rosuvastatin te pacientët me funksion mesatarisht të dëmtuar të veshkave (klirensi i kreatinës <60 ml/min). Përdorimi i barit Co-Roswera te pacientët me dëmtim serioz të funksionit të veshkave është i kundërlinduar në të gjitha dozat (shihni seksionin 4.3. dhe 5.2).

Dëmtimi i mëlçisë

Nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës te pacientët me dëmtim mesatar të mëlçisë (me pikët Child Pugh prej 5 deri 6.).

Nuk rekomandohet terapia me barin Co-Roswera te pacientët me (pikat Child Pugh prej 7 deri 9) mesatare ose serioze (pikat Child Pugh më të mëdha se 9) me disfunkcion të mëlçisë (shihni seksionin 4.4 dhe 5.2).

Co-Roswera është i kundërlinduar te pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë (shihni seksionin 4.3).

Rasa

Është shënuar eksponueshmëria më e rritur sistemike te të testuarit me prejardhje Aziatike (shihni seksionet 4.3,4.4 dhe 5.2). Doza e rekomanduar fillestare te pacientët me prejardhje Aziatike është 5 mg rosuvastatin.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Polimorfizmi gjenetik

Është e njohur që llojet e caktuara të polimorfizmit gjenetik mund të shkaktojnë eksponueshmëri të rritur të rosuvastatin (shihni seksionin 5.2). Pacientët për të cilët dihet se kanë këto lloje specifike të polimorfizmit, rekomandohen doza më të vogla ditore të rosuvastatinës.

Dozimi te pacientët me faktorë predisponues për miopati

Doza e rekomanduar fillestare e rosuvastatinës është 5 mg te pacientët me faktorë predisponues për miopati (shihni seksionin 4.4).

Terapia e njëkohshme

Rosuvastatina është supstrat i proteinave të ndryshme transportuese (psh. OATP1B1 dhe BCRP). Rreziku nga miopatia (duke përfshirë rabdomiolizën) rritet kur rosuvastatina merret njëkohësisht me barna të caktuara të cilët mund të rritin koncentrimin e rosuvastatinës në plazmë për shkak të ndërveprimit me këto proteina transportuese (psh. ciklosporina dhe disa inhibitorë të proteazës, duke përfshirë kombinimet e ritonavirit me atazanovir, lopinavir dhe/ose tipranavir, shihni seksionet 4.4 dhe 4.5). Kurdo që është e mundur, duhet të shqyrtohet mundësia e ndërprerjes së përkohshme e terapisë me rosuvastatin. Në rastet kur aplikimi i njëkohshëm i këtyre barnave me rosuvastatin është i pashmangshëm, duhet të vlerësohet me kujdes raporti i rrezikut dhe dobisë së terapisë së njëkohshme si dhe përshtatshmëria e dozimit me rosuvastatin (shihni seksionin 4.5).

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i barit Co-Roswera te fëmijët e moshës nën 18 vjeç, ende nuk janë përcaktuar. Nuk rekomandohet aplikimi i barit Co-Roswera te pacientët më të vegjël se 18 vjeç.

Mënyra e aplikimit

Për përdorim oral

4.3 Kundërrindikimet

Co-Roswera është e kundërrindikuar tek:

- pacientët me mbindjeshmëri ndaj supstancave aktive ose në çfarëdo supstancë ndihmëse të dhëna në seksionin 6.1;
- pacientëve me sëmundje aktive të mëlçisë, duke përfshirë rritjen e paspjegueshme dhe persistente të vlerave të transaminazës në serum, si dhe çdo rritje të vlerave të transaminazës në serum që është tri herë më e madhe se sa kufiri i lartë i vlerave normale (GGN);
- pacientëve me funksion të dëmtuar rëndë të veshkave (klirensi i kreatininës <30 ml/min);
- pacientët me miopati;
- pacientët të cilët njëkohësisht marrin ciklosporin;
- gjatë shtatzënisë dhe laktacionit dhe te femrat në periudhë reproduktive të cilat nuk përdorin masa të përshtatshme kontraceptive.

4.4 Vërejtjet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Efektet në veshka

Proteinuria, e zbuluar me shirit testi, kryesisht me prejardhje tubulare, e vënë re te pacientët të cilët janë trajtuar me doza më të mëdha të rosuvastatinës, posaçërisht me dozë prej 40 mg, dhe në shumicën e rasteve ka qenë kalimtare ose periodike është dëshmuar se me paraqitjen e proteinurisë nuk ka mundur të parashikohet sëmundja akute ose progresive e veshkave (shihni seksionin 4.8). Norma e paraqitjes së ndodhive renale serioze tek përdorimi pas vënies së barit në qarkullim ka qenë më e madhe me dozën prej 40mg rosuvastatin. Duhet të shqyrtohet vlerësimi i funksionit të veshkave gjatë kontrolleve rutinore të pacientëve të cilët trajtohen me dozë të rosuvastatinës prej 40 mg.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Veprimi i barit në muskujt skeletor

Efektet e rosuvastatinës në muskujt skeletor p.sh. mialgia, miopatia dhe rrallë rabdomioliza janë raportuar tek pacientët e trajtuar me rosuvastatin me të gjitha dozat dhe posaçërisht me dozat >20 mg.

Gjatë përcjelljes së postmarketingut përcjelljet e aplikimit të ezetimibit janë shënuar raste të miopatisë dhe rabdomiolizës. Por, rabdomioliza është shënuar shumë rrallë te pacientët të cilët kanë marrë ezetimib si monoterapi ose si terapi shtesë me barna të tjera për të cilat dihet se janë të ndërlidhura me rrezik të shtuar për paraqitjen e rabdomiolizës.

Nëse ekziston dyshimi për prezencën e miopatisë në bazë të simptomave të muskujve ose nëse miopatia është vërtetuar në bazë të vlerave të kreatinin fosfokinazës, (CPK) niveli >10 herë ULN duhet të ndërpritet menjëherë terapia me ezetimib, çfarëdo statini ose çfarëdo barna të tjera të cilat pacienti i merr njëkohësisht dhe për të cilat dihet se mund të jenë të ndërlidhura me rrezik të shtuar për paraqitjen e rabdomiolizës. Të gjithë pacientëve të cilët fillojnë terapinë me barin Co-Roswera duhet ti thuhet që menjëherë të paraqesin çfarëdo dhimbje të pasqaruar në muskuj ose paraqitje të dobësisë ose ndjeshmërisë në muskuj (shihni seksionin 4.8).

Matja e kreatin kinazës

Vlerat e kreatin kinazës (CK) nuk duhet të maten pas përpjekjeve të rënda fizike ose në prezencë të shkaktoreshave të tjerë të mundshme për rritjen e vlerave të CK-së, që mund të ndikojnë në interpretimin e rezultateve. Nëse vlerat e CK janë të rritura dukshëm para aplikimit të terapisë (5 herë më të mëdha se sa kufiri i epërm i vlerave normale GGN) pas 5–7 ditëve duhet të përsëritet testi për të vërtetuar këto rezultate. Nëse testi i përsëritur para aplikimit të terapisë vërteton se vlerat e CK janë më të mëdha për 5 herë se sa kufiri i epërm i vlerave normale GGN, terapia nuk duhet të fillohet.

Para fillimi të terapisë

Bari Co-Roswera, si edhe barnat tjera të cilat përmbajnë inhibitorë të reduktazës HMG-CoA, duhet t'i përshkruhen me kujdes pacientëve me faktorë predisponues për miopati/rabdomiolizë. Në këto faktorë bëjnë pjesë:

- dëmtimi i veshkave
- hipotiroidizmi
- anamneza personale ose familjare e sëmundjeve trashëguesë të muskujve;
- gjendja paraprake e toksicitetit të muskujve gjatë aplikimit të disa inhibitorëve tjerë të reduktazës HMG-CoA ose fibrave
- keqpërdorimi i alkoolit
- mosha e pacientit >70 vjet
- situatat në të cilat mund të vijë deri te koncentrimet e rritura të barit në plazmë (shihni seksionet 4.2, 4.5 dhe 5.2)
- përdorimi i njëkohshëm i fibrave.

Tek këta pacientë rreziku nga terapia duhet të konsiderohet në krahasim me dobësitë e mundshme, prandaj rekomandohet përcjellja klinike. Nëse vlerat e kreatin kinazës janë të rritura dukshëm para aplikimit të terapisë (më shumë se 5 mbi kufirin e epërm nga vlerat normale) terapia nuk duhet të fillohet.

Gjatë kohëzgjatjes së terapisë

Pacientëve duhet thënë që menjëherë të raportojnë dhimbjen e pasqarueshme në muskuj, dobësitë ose ngërçet, posaçërisht nëse janë të ndërlidhur me dobësi ose me temperaturë trupore të rritur. Tek këta pacientë duhet të kontrollohen vlerat e kreatin kinazës. Terapia duhet të ndërpritet nëse vlerat e kreatin kinazës rriten dukshëm (më shumë se 5 mbi kufirin e epërm nga vlerat normale) ose nëse simptomat e muskujve janë të rënda dhe nëse shkaktojnë parehati të përditshme (qoftë edhe nëse vlerat e kreatin kinazës janë të rritura 5 herë ose më pak në krahasim me kufirin e epërm të vlerave normale). Nëse simptomat qetësohen dhe vlerat e CK kthehen në normale, atëherë duhet të konsiderohet rikthimi i barit Co-Roswera ose ndonjë inhibitor alternativ i reduktimit të HMG-CoA në dozën më të

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ulët me monitorim të përafërt. Monitorimi rutinor i vlerave të CK tek pacientët asimptomatik nuk është domosdoshëm.

Shumë rrallë janë vënë re raste të miopatisë nekrotike imunitare të ndërmjetësuar (IMNM) gjatë ose pas terapisë me statine, duke përfshirë rosuvastatinën. IMNM klinikisht manifestohet me dobësi proksimale të muskujve dhe vlera të rritura të kreatin kinazës në serum, që mbeten edhe pas ndërprerjes së terapisë me statine.

Në studimet klinike nuk ka pasur dëshmi rreth rritjes së efektit në muskuj skeletor tek një numër i vogël i pacientëve të trajtuar me rosuvastatin dhe terapi të njëkohshme. Por, incidenca e shtuar e miozitisit dhe miopatisë ka qenë e vënë re tek pacientët të cilët kanë marrë inhibitorë tjerë të reduktazës HMG-CoA bashkë me derivatet e acidit fibrik duke përfshirë gemfibrozilin, ciklosporinën, acidin nikotinik, antimikotikët e azoleve, inhibitorët e proteazës dhe antibiotikët e makrolideve. Gemfibrozili rrit rrezikun nga miopatia kur jepet njëkohësisht me disa inhibitorë të reduktazës HMG-CoA. Prandaj nuk rekomandohet kombinimi i barit Co-Roswera dhe gemfibrozilit. Dobia nga ndryshimet shitesë të nivelit të lipideve me përdorimin e kombinuar të barit Co-Roswera me fibrate ose me niacinë duhet të vlerësohet me kujdes në krahasim me rreziqet potenciale të këtyre kombinimeve. Doza prej 40 mg rosuvastatin është e kundërrindikuar tek përdorimi i njëkohshëm i fibrave (shihni seksionet 4.5 dhe 4.8)

Bari Co-Roswera nuk guxon të përdoret tek pacientët me gjendje serioze, akute të cilat regojnë për miopati ose me faktorë predisponues për zhvillimin e insuficiencës së veshkave për shkak të rabdomiolizës (për shembull sepsa, hipotensioni, intervenimet e mëdha kirurgjike, trauma, çrregullimet e rënda metabolike, endokrine dhe të elektrolitëve; ose sulme epileptike të pakontrolluara).

Acidi fusidinik

Bari Co-Roswera nuk guxon të merret njëkohësisht me formulimet sistemike të acidit fusidinik ose në afat prej 7 ditëve pas ndërprerjes së terapisë me acid fusidinik. Te pacientët të cilët aplikimi i acidit fusidinik sistematik konsiderohet i domosdoshëm, terapia me statine duhet të ndërpritet gjatë tërë kohëzgjatjes së terapisë me acid fusidinik. Janë vënë re raste të rabdomiolizës (duke përfshirë disa me rezultate fatale) tek pacientët të cilët në kombinim kanë marrë acid fusidinik dhe statine (shihni seksionin 4.5). Pacientët duhet të këshillohen që të kërkojnë ndihmë mjekësore urgjente nëse ndjejnë çfarëdo simptoma të dobësisë, dhimbjes ose ndjeshmëri në muskuj.

Terapia me statine mund të aplikohet përsëri shtatë ditë pas marrjes së dozës së fundit të acidit fusidinik.

Në raste të jashtëzakonshme, kur nevojitet aplikimi sistematik afatgjatë i acidit fusidinik, për shembull në terapi të infeksioneve serioze, nevojën për përdorimin e njëkohshëm të barit Co-Roswera dhe acidit fusidinik duhet shqyrtuar kryesht nga rasti në rast dhe të aplikohet me mbikëqyrje të kujdesshme mjekësore.

Efektet në mëlçi

Si edhe te inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, bari Co-Roswera duhet të përshkruhet me kujdes tek pacientët të cilët konsumojnë sasi të rritura të alkoolit dhe/ose që kanë sëmundje të mëlçisë në anamnezë.

Rekomandohet që testet e funksionit të mëlçisë të bëhen para fillimit të terapisë dhe 3 muaj pas fillimit të terapisë. Bari Co-Roswera duhet të ndërpritet ose doza të zvogëlohet nëse vlerat e transaminazave në serum janë tre herë më të mëdha se sa kufiri i epërm i vlerave normale, duhet të ndërpritet marrja e rosuvastatinës ose të zvogëlohet doza e aplikuar. Norma e raportimit të ndodhive serioze hepatike (të cilat kryesisht përbëhen nga transaminazat e rritura hepatike) tek aplikimi pas paraqitjes së barit në qarkullim ka qenë më e madhe me dozën prej 40 mg rosuvastatin.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tek pacientët me hiperkolesterolemi sekundare të shkaktuar me hipotireoidizëm ose sindrom nefrotike, para aplikimit të terapisë me barin Co-Roswera duhet së pari të trajtohet sëmundja primare.

Në studimet e kontrolluara të aplikimit të njëkohshëm tek pacientët të cilët kanë marrë ezetimib me statine, është vënë re rritja e vazhdueshme e vlerave të transaminazave (3 herë më e madhe se sa kufiri i epërm i vlerave normale[GGN]). Studimet e funksionit të mëlçisë duhet të realizohen në fillim të terapisë me barin Co-Roswera (shihni seksionin 4.8).

Rasa

Studimet farmakokinetike me rosuvastatin tregojnë eksponueshmëri më të rritur tek të testuarit me prejardhje Aziatike në krahasim me rasën e bardhë (shihni seksionin 4.2, seksionin 4.3 dhe seksionin 5.2).

Inhibitorët e proteazës

Eksponueshmëria sistemike e rritur ndaj rosuvastatinës është vënë re tek të testuarit të cilët kanë marrë rosuvastatin njëkohësisht me inhibitorë të ndryshëm të proteazës në kombinim me ritonavir. Duhet të merret parasysh edhe dobia nga zvogëlimi i nivelit të lipideve me aplikimin e rosuvastatinës tek pacientët me infeksion HIV të cilët janë në terapi me inhibitorë të proteazës dhe me potencial për rritje të koncentrimin të rosuvastatinës në plazmë me rastin e aplikimit dhe titrimin të dozës së rosuvastatinës tek pacientët të cilët trajtohen me inhibitorë të proteazës. Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohshëm me inhibitorë të caktuar të proteazës, pa përshtatshmëri paraprake të dozës së rosuvastatinës (shihni seksionet 4.2 dhe 4.5).

Sëmundja interstiale e mushkërive

Janë shënuar raste të jashtëzakonshme të sëmundjes interstiale të mushkërive gjatë përdorimit të disa statineve, posaçërisht në terapi afatgjate (shihni seksionin 4.8). Simptomat e sëmundjes së kësaj gjendjeje mund të përfshijnë dispne, kollitje joproduktive dhe përmirësim të gjendjes së përgjithshme shëndetësore (lodhje, humbje peshe dhe temperaturë trupore të rritur). Nëse dyshohet se te disa pacientë është zhvilluar sëmundja interstiale e mushkërive, terapia me statine duhet të ndërpritet.

Diabetes melitus

Ekzistojnë dëshmi të cilat regjojnë se statinet si grup i barnave shkaktojnë rritje të vlerave të glukozës në gjak dhe te disa pacientë me rrezik të lartë nga paraqitja e diabetit, mund të shkaktojnë vlera të tilla të hiperglikemisë, që duhet të trajtohet si diabet. Por zvogëlimi i rrezikut vaskular me përdorimin e statineve tejkalon sipas rëndësisë këtë rrezik dhe për këtë arsye ai nuk duhet të jetë arsye për ndërprerjen e terapisë me statine. Pacientët me rrezik (niveli i glukozës në gjak në esëll prej 5,6 deri në 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m, me vlera të rritura të triglicerideve, hipertension) duhet të përcillet në mënyrë klinike dhe biokimike, në përputhje me udhëzimet nacionale.

Në studimin JUPITER është shënuar frekuenca e përgjithshme e diabetit melitus prej 2,8% në grupin që ka marrë rosuvastatin dhe 2,3% në grupin e pacientëve që kanë marrë placebo, kryesisht tek pacientët me glukozën prerendiale prej 5,6 deri në 6,9 mmol/l.

Fibratet

Siguria dhe efikasiteti i aplikimit të ezetimibit në kombinim me fibratë nuk është përcaktuar. Nëse ekziston dyshim për holerlitiazë tek pacientët të cilët marrin barin Co-Roswera dhe fenofibrat, duhet të bëhen kontrolle të fshikëzës së tëmthit kurse terapia me këtë bar duhet të ndërpritet (shihni seksionet 4.5 dhe 4.8).

Antikoagulantët

Nëse Co-Roswera aplikohet njëkohësisht me varfarin, antikoagulantë tjerë të kumarinës ose fluinidin, duhet në mënyrë të përgjegjshme të përcillet marrëdhënia ndërkombëtare e normalizuar (engl. *International Normalized Ratio*, INR) (shihni seksionin 4.5).

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Reagimet e rënda në lëkurë

Reagimet e rënda në lëkurë duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson (SJS) dhe reagimet ndaj barnave me eozinofilia dhe simptomat sistemike (DRESS), që mund të jenë të rrezikshme për jetën ose fatale, janë raportuar te aplikimi i rosuvastatinës. Gjatë përshkrimit të barit pacienti duhet të këshillohet për shenjat dhe simptomat e reaguesve serioze në lëkurë dhe të monitorohen për së afërmi. Nëse paraqiten shenja dhe simptoma që sugjerojnë për gjendje të tilla, bari Co-Roswera duhet të ndërpritet menjëherë dhe të konsiderohen trajtime alternative.

Nëse pacienti ka zhvilluar reagues serioze të lëkurës siç është SJS ose DRESS me përdorimin e barit Co-Roswera, trajtimi me barin Co-Roswera nuk duhet të fillohet tek këta pacientë.

Supstancat ndihmëse

Co-Roswera përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla trashëguese të intolerancës ndaj galaktozës, mungesës totale të laktozës ose mosabsorbimit të glukozë-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

Co-Roswera përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë që mund të thuhet se në essencë është 'pa natrium'.

4.5 Ndërveprimet me barnat tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Kombinimet me kundërrindikime:

Ciklosporina: Bari Co-Roswera është i kundërrindikuar tek pacientët të cilët njëkohësisht marrin ciklosporin (shihni seksionin 4.3). Gjatë terapisë së njëkohshme me rosuvastatin dhe ciklosporin, vlerat e PIK-ut për rosuvastatinën kanë qenë mesatarisht 7 herë më të mëdha se sa ato të cilat janë vënë re tek të testuarit e shëndetshëm (shihni Tabelën 1). Terapia e njëkohshme nuk ka ndikuar në koncentrimin e ciklosporinës në plazmë.

Në studimin që është bërë tek 8 pacientë pas transplantit të veshkave, të cilët kanë marrë dozë stabile të ciklosporinës tek të cilët klirensi i kreatininës ka qenë > 50 ml/min, përdorimi i njëhershëm i ezetimibit në dozë prej 10 mg ka shkaktuar rritje të vlerës mesatare të vlerave të PIK-ut të ezetimibit të përgjithshëm prej 3,4 herë (dallimi prej 2,3 deri në 7,9 herë), në krahasim me grupin e kontrollit në studimin e dytë në të cilin kanë marrë pjesë të testuarit e shëndetshëm të cilët kanë marrë vetëm ezetimib (n=17). Në një studim tjetër, një pacient me veshkë të transplantuar dhe insuficiencë të rëndë të veshkave i cili ka marrë ciklosporin dhe më shumë barna të tjera, ka shprehur deri në 12 herë eksponueshmëri më të madhe ndaj ezetimibit të përgjithshëm në krahasim me grupin e kontrollit të njëkohshëm në të cilin të testuarit kanë marrë vetëm ezetimib. Në studimin e tërthortë të zbatuar në dy periudha tek 12 të testuar të shëndetshëm, aplikimi i ezetimibit në dozë prej 20 mg në ditë, gjatë 8 ditëve, me dozë të njëhershme të ciklosporinës prej 100 mg në daën e shtatë të studimit, ka rezultuar me rritjen mesatare të vlerave të PIK-ut të ciklosporinës prej 15 % (dallimi prej 10% të zvogëlimit deri në 51% rritje) në krahasim me aplikimin e njëkohshëm vetëm të ciklosporinës në dozë prej 100 mg. Nuk është bërë studim i kontrolluar i efektit të ezetimibit të aplikuar njëkohësisht ndaj në eksponimin ndaj ciklosporinës tek pacientët me veshkë të transplantuar.

Kombinimet të cilat nuk rekomandohen:

Inhibitorët e proteazës: Edhe pse mekanizmi i saktë i ndërveprimit nuk është i njohur, aplikimi i njëkohshëm i inhibitorëve të proteazës mundet dukshëm të rritë eksponimin ndaj rosuvastatinës (shihni Tabelën 1). Për shembull në studimin farmakokinetik aplikimi i njëkohshëm i 10 mg rosuvastatin dhe barit të kombinuar me dy inhibitorë të proteazës (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) tek të testuarit e shëndetshëm ka qenë i ndërlidhur me afërsisht rritje të trefishtë të vlerës së

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PIK-ut të rosuvastatinës, respektivisht rritje shtatëfish të vlerës C_{max} të rosuvastatinës. Aplikimi i njëkohshëm i rosuvastatinës dhe disa kombinimeve të inhibitorëve të proteazës mund të merret parasysh pas shqyrtimit të kujdesshëm të dozës së rosuvastatinës në bazë të rritjes së prishme të eksponueshmërisë ndaj rosuvastatinës (shihni seksionet 4.2, 4.4 dhe 4.5 në pjesën e Tabelës 1).

Inhibitorët e proteinave transportuese: Rosuvastatina është supstrat i proteinave të caktuara transportuese të marrjes hepatike OATP1B1 dhe transportuesi efluks BCRP. Aplikimi i njëkohshëm i rosuvastatinës me barnat të cilat inhibojnë këto proteina transportuese mund të shkaktojë koncentrim të rritur të rosuvastatinës në plazmë dhe rrezik të shtuar nga miopatia (shihni seksionet 4.2, 4.4, dhe 4.5 Tabela 1).

Fibratet: Aplikimi i njëkohshëm i rosuvastatinës dhe gemfibrozilit ka shkaktuar rritje të dyfishtë të vlerave C_{max} dhe PIK-ut për rosuvastatinën (shihni seksionet 4.4).

Në bazë të të dhënave nga studimet specifike të ndërveprimeve nuk priten ndërveprime farmakokinetike relevante me fenofibrate, por mund të paraqiten ndërveprime farmakodinamike. Gemfibrozili, fenofibrati dhe fibratet tjera mund të rritin rrezikun nga miopatia kur jepen njëkohësisht me inhibitorë të reduktazës HMG-CoA, sigurisht për arsye se mund të shkaktojnë miopati edhe kur jepen ndaras. Tek këta pacientë duhet të fillohet me dozën prej 5 mg.

Tek pacientët të cilët marrin fenofibrate dhe ezetimib, mjeku duhet të jetë i vetëdijshëm për mundësitë e rrezikut nga holelitiaza dhe sëmundja e fshikëzës së tëmthit (shihni seksionin 4.4 dhe 4.8).

Nëse ekziston dyshim për holelitiazë tek pacientët të cilët marrin ezetimib dhe fenofibrat duhet të bëhen kontrole të fshikëzës së tëmthit kurse terapia duhet të ndërpritet (shihni seksionin 4.8).

Terapia e njëkohshme e fenofibratit ose gemfibrozilit shkakton rritje të koncentrimin të ezetimibit (afërsisht rreth 1,5 respektivisht 1,7 herë). Aplikimi i njëkohshëm i ezetimibit me fibrate të tjera nuk është testuar.

Fibratet mund të rritin sekretimin e kolesterolit në tëmth, që shkakton paraqiten e holelitiazës. Në studimet në kafshë, ezetimibi periodikisht ka shkaktuar rritje të koncentrimin të kolesterolit në tëmth por ky efekt nuk është vënë re te të gjitha llojet e kafshëve (shihni seksionin 5.3). Megjithatë nuk mund të përjashtohet mundësia e rrezikut për krijimin e gurëve të tëmthit gjatë përdorimit të ezetimibit në doza terapeutike.

Acidi fusidinik: Rreziku nga paraqitja e miopatisë, duke përfshirë rabdomiolizën, mund të shkaktojë rritje nëse aplikimi sistematik i acidit fusidinik kombinohet me statinet që përdoren njëkohësisht. Mekanizmi i këtij ndërveprimi (qoftë farmakodinamike, farmakokinetike ose edhe njëra dhe tjetra) ende nuk është e njohur. Janë vënë re raste të rabdomiolizës (duke përfshirë edhe disa raste të vdekjeve) tek pacientët të cilët kanë marrë këtë kombinim. Nëse përdorimi i sistematik i acidit fusidinik është i domosdoshëm, duhet të ndërpritet terapia me rosuvastatin gjatë tërë kohëzgjatjes së terapisë me acid fusidinik. **Shihni gjithashtu seksionin 4.4**

Ndërveprimet tjera:

Antacidet: Aplikimi i përnjëherëshëm i antacideve ka zvogëluar nivelin e absorbimit të ezetimibit por nuk ka pasur efekt në biodisponueshmërinë e ezetimibit. Ky nivel i zvogëluar i absorbimit nuk ka pasur rëndësi klinike.

Aplikimi i njëkohshëm i rosuvastatinës me suspenzione të antacideve të cilat përmbajnë alumin dhe magnez hidroksid ka shkaktuar zvogëlim të koncentrimin të rosuvastatinës në plazmë për rreth 50%. Ky efekt është i zvogëluar kur antacidi përdoret 2 orë pas marrjes së rosuvastatinës. Rëndësia klinike e këtij ndërveprimi nuk është testuar.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Antikoagulantët: Aplikimi i njëkohshëm i ezetimibit (10 mg një herë në ditë) nuk ka pasur efekt të rëndësishëm në biodisponueshmërinë e varfarinës dhe kohën e protrombinës në studimin e dymbëdhjetë meshkujve të rritur dhe të shëndetshëm. Por, ka pasur raport për rritjen e marrëdhënies së normalizuar ndërkombëtare (INR) pas vënies së barit në qarkullim te pacientët të cilët ezetimibi iu është shtuar varfarinës ose fluindionit. Nëse bari ezetimib merret njëkohësisht me varfarin, antikoagulate të tjera kumarine ose fluinidon, duhet në mënyrë të përshtatshme të përcjellin INR (shihni seksionin 4.4).

Si edhe me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, aplikimi i terapisë ose rritja e dozës së rosuvastatinës tek pacientët të cilët njëkohësisht marrin antagonistë të vitaminës K (psh. varfarin ose antikoagulantë tjerë të kumarinës) mund të shkaktojë rritje të marrëdhënies ndërkombëtare të normalizuar (angl. *International Normalized Ratio*, INR). Ndërprerja e terapisë ose zvogëlimi i dozës së rosuvastatinës mund të shkaktojë zvogëlim të INR-së. Në këto situata duhet të bëhet përcjellja e duhur e INR-së.

Eritromicina: Përdorimi i përnjëhershëm i rosuvastatinës dhe eritromicinës ka shkaktuar zvogëlim deri në 20% të vlerave të PIK-ut dhe zvogëlim prej 30% të vlerave C_{max} rosuvastatinës. Ky ndërveprim mund të jetë pasojë e motilitetit të rritur të zorrëve të shkaktuar me eritromicin.

Enzimet e citokromit P450: Rezultatet e hulumtimit në kushtet *in vitro* dhe *in vivo* tregojnë se rosuvastatina nuk është as inhibitor as induktor i izoenzimës së citokromit P450. Përveç kësaj, rosuvastatina është supstrat i dobët i këtyre enzimeve. Për këtë arsye nuk pritet të ketë ndërveprime me barna si pasojë e metabolizmit të ndërmjetësuar me enzimet e citokromit P450. Nuk janë vënë re ndërveprime të rëndësishme klinike në mes të rosuvastatinës dhe/ose flukonazolit (inhibitorët CYP2C9 dhe CYP3A4) ose ketokonazolit (inhibitorët CYP2A6 dhe CYP3A4).

Në studimet paraklinike është treguar se ezetimibi nuk indukon enzime të metabolizmit të barit të citokromit P450. Nuk janë vënë re ndërveprime farmakokinetike të rëndësishme klinike në mes të ezetimibit dhe barnave për të cilat dihet se metabolizohen me citokromet P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 dhe 3A4 ose N-acetiltransferazë.

Holestiramina: Aplikimi i njëkohshëm me holestiraminë ka shkaktuar rënie të vlerës mesatare të sipërfaqes nën lakore (PIK) të ezetimibit të përgjithshëm (ezetimib + ezetimib glukuronid) për rreth 55%. Nëse ezetimibi i shtohet holestiraminës, për shkak të ndërveprimit të tyre mund të vijë deri te zvogëlimi i dobët shtesë i vlerave të holestiraminës në lipoproteina me dendësi të ulët (LDL-C) (shihni seksionin 4.2).

Digoksina: Në bazë të të dhënave nga studimet specifike të ndërveprimit nuk priten ndërveprime të rëndësishme klinike me digoksin.

Barnat kontraceptive orale/ terapia për kompensimin e hormoneve (HST): Përdorimi i njëkohshëm i rosuvastatinës dhe kontraktivëve orale ka shkaktuar rritje të vlerave të PIK-ut për etinil-estradiol prej 26% dhe për norgestrel për 34%. Këto koncentrimet të rritura të barnave në plazmë duhet të merren parasysh me rastin e përzgjedhjes së dozës së kontraktivëve orale. Nuk ka të dhëna të disponueshme farmakokinetike për personat të cilët njëkohësisht marrin rosuvastatin dhe terapi për kompensimin e hormoneve (HST), prandaj nuk mund të përjashtohen efektet e ngjashme. Ky kombinim në masë të madhe ka qenë i përdorur te femrat në studime klinike dhe ka qenë i toleruar mirë.

Ndërveprimet të cilat kërkojnë përshtatshmëri të dozës së rosuvastatinës (shihni edhe Tabelën 1): Kur nevojitet përdorimi i njëkohshëm i rosuvastatinës me barna të tjera për të cilat dihet se rritin disponueshmërinë e rosuvastatinës, duhet të përshtatet dozës së rosuvastatinës. Filloni me dozë prej 5 mg rosuvastatin një herë në ditë nëse rritja e pritshme e eksponimit (PIK-ut) është afërsisht 2 herë më

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

e madhe ose më shumë. Doza maksimale ditore e rosuvastatinës duhet të përshtatet ashtu që disponueshmëria e pritshme e rosuvastatinës të mos jetë më e madhe. Doza maksimale ditore e rosuvastatinës duhet të përshtatet ashtu që eksponueshmëria e pritshme të mos jetë më e madhe se sa eksponimi me dozën ditore të rosuvastatinës prej 40 mg kur merret pa barna ndërvepruese, për shembull, doza prej 20 mg rosuvastatin me gemfibrozil (rritja prej 1,9 herë) dhe doza prej 10 mg rosuvastatin me kombinim të atazanavirit/ritonavirit (rritja prej 3,1 herë).

Ticagrelori: Ticagrelori mund të shkaktojë insuficiencë renale dhe mund të ndikojë në sekretimin renal të rosuvastatinës, duke rritur rrezikun për akumulimin e rosuvastatinës. Në disa raste, ticagrelori dhe rosuvastatina e marrë njëkohësisht kanë shkaktuar zvogëlim të funksionit renal, rritjen e nivelit të CPK-së dhe rabdomiolizës. Funksioni renal dhe kontrolli i CPK-së rekomandohet gjatë përdorimit të ticagrelorit dhe rosuvastatinës njëkohësisht.

Nëse vihet re rritja e PIK-ut të rosuvastatinës më pak se 2-fish, doza fillestare nuk duhet të zvogëlohet por duhet të bëhet kujdes nëse doza e rosuvastatinës rritet mbi 20 mg.

Tabela1. Efektet e barnave që merren njëkohësisht në eksponueshmërinë e rosuvastatinës (PIK; radhitja në rënie) nga studimet e raportuara klinike.

2- herë ose më e madhe se rritja 2-fish në PIK-un e rosuvastatinës		
Rritja e dozës	Doza e Rosuvastatinës	Ndryshimet e PIK-ut të rosuvastatinës AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) një herë në ditë për 5 ditë	10 mg një dozë	7.4-fish ↑
Ciclosporin 75 mg BID deri në 200 mg BID, 6 muaj	10 mg OD, 10 ditë	7.1-fish ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 ditë	5 mg, një dozë	5.2-fish ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 ditë	5 mg një dozë	3.8-fish ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ditë	10 mg, një dozë	3.1-fish ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, një dozë	2.7-fish ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 ditë	5 mg, një dozë	2.6-fish ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 ditë	10 mg, një dozë	2.3-fish ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 ditë	5 mg OD, 7 ditë	2.2-fish ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 ditë	20 mg OD, 7 ditë	2.1-fish ↑
Clopidogrel 300 mg, doza goditëse e ndjekur me dozen prej 75 mg në 24 orë	20 mg, një dozë	2-fish ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ditë	80 mg, një dozë	1.9-fish ↑
Më pak se 2-fish rritje në PIK-un e rosuvastatinës		
Ndërveprimi i dozës	Doza e Rosuvastatinës	Ndryshimi në PIK-un e rosuvastatinës AUC*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 ditë	10 mg, një dozë	1.6-fish ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 ditë	10 mg OD, 7 ditë	1.5-fish ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 ditë	10 mg, një dozë	1.4-fish ↑
Dronedarone 400 mg BID	Nuk është e disponueshme	1.4-fish ↑
PI_Text042727_1	21.11.2022 - Updated: 21.11.2022	Page 10 of 24

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Itraconazole 200 mg OD, 5 ditë	10 mg, një dozë	1.4-fish ↑**
Zvogëlimi i PIK-ut të rosuvastatinës		
Ndërveprimi me dozën e barit	Doza e Rosuvastatinës	Ndryshimi i PIK-ut të rosuvastatinës*
Eritromicin prej 500 mg QID, 7 ditë	80 mg, një dozë	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ditë	20 mg, një dozë	47% ↓

*Të dhënat të cilat janë dhënë në formë të ndryshimit prej x herë paraqesin marrëdhënien e thjeshtë në mes të aplikimit të kombinuar dhe të veçantë të rosuvastatinës. Ndryshimi i dhënë në formë të ndryshimit % paraqet % dallime në krahasim me përdorimin e vetëm të rosuvastatinës.

Rritjet janë shënuar si “↑”, pa ndryshime si “↔”, zvogëlimet si “↓”.

**Janë zbatuar disa studime me doza të ndryshme të rosuvastatinës në tabelë janë treguar raportet më të rëndësishme

PIK = sipërfaqja nën lakore; OD = një herë në ditë; BID = dy herë në ditë; TID = tri herë në ditë; QID = katër herë në ditë

Kombinimet e barnave në vazhdim nuk kanë pasur rëndësi klinike në PIK-un e rosuvastatinës në kombinim me: Aleglitazar në doze prej 0.3 mg për 7ditë ; Fenofibrate 67 mg 7 ditë dozimi TID; Fluconazoli 200mg 11 ditë, dozimi një herë në ditë; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 ditë, dozimi dy herë në ditë; Ketokonazoli 200 mg 7 ditë, dozimi dy herë në ditë; Rifampin 450 mg 7 ditë, dozimi një herë në ditë; Silymarin 140 mg 5 ditë dozimi tri herë në ditë.

Në studimet klinike ndërveprimi i barnave ezetimib nuk ka ndikuar në farmakokinetikën e dapsonit, dekstrometorfanit, digoksinit, kontraceptivëve orale (etinil estradiol dhe levonogestrel), glipizid, tolbutamid ose midazolam, gjatë përdorimit të njëkohshëm. Kur cimetidina përdoret njëkohësisht me ezetimib, nuk ka ndikuar në biodisponueshmërinë e ezetimibit.

Popullata pediatrike: Studimet e ndërveprimit janë zbatuar vetëm tek pacientët e rritur. Shkalla e ndërveprimit tek popullata pediatrike nuk është e njohur.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe të ushqyerit me gji

Co-Roswera është i kundërrindikuar në periudhën e shtatzënisë dhe ushqimit me gji (shihni seksionin 4.3).

Shtatzënia

Femrat në periudhën riprodutive duhet të përdorin mjete të përshtatshme kontraceptive.

Pasi që kolesteroli dhe barnat tjera të biosintezës së kolesterolit janë të domosdoshme për zhvillimin e fetusit, rrezikun potencial nga inhibimi i reduktazës HMG-CoA tejkalon përparësitë e terapisë gjatë shtatzënisë. Studimet te kafshët kanë ofruar dëshmi të kufizuara rreth toksicitetit riprodaktiv (shihni seksionin 5.3). Nëse ndodh shtatzënia gjatë përdorimit të këtij bari, terapia duhet të ndërpritet menjëherë.

Nuk ekzistojnë të dhëna klinike rreth përdorimit të ezetimibit në periudhën e shtatzënisë. Studimi i ezetimibit në kafshë të përdorur si monoterapi, nuk kanë treguar efekt të dëmshëm direkt ose indirekt të barit ndaj shtatzënisë, zhvillimin e embrionit dhe fetusit, lindjen ose zhvillimin postnatal (shihni seksionin 5.3).

Ushqimi me gji

Bari Co-Roswera nuk guxon të përdoret gjatë ushqimit me gji. Rosuvastatina është sekretuar në qumështin e minjve. Nuk ka të dhëna rreth sekretimit të rosuvastatinës në qumështin e nënës. (shihni seksionin 4.3).

Studimet në kafshë kanë treguar se ezetimibi sekretohet në qumësht. Nuk ka të dhëna për atë nëse ezetimibi sekretohet në qumështin e nënës.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Fertiliteti

Nuk ekizstojnë të dhëna nga studimet klinike rreth ndikimit të ezetimibit në fertilitet tek njerëzit. Ezetimibi nuk ka treguar ndikim në fertilitet tek minjtë meshkuj dhe femra, rosuvastatina në doza më të mëdha manifestohet me efekt toksik në testise tek majmunët dhe qentë (shihni seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi i barit në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Nuk janë bërë studime rreth ndikimit të rosuvastatinës ose ezetimibit në drejtimin e automjeteve dhe përdorimin e makinave. Por, gjatë drejtimit të automjeteve ose përdorimit të makinave duhet të merret parasysh se gjatë përdorimit të këtij bari, mund të shkaktohet marramendja.

4.8 Efektet anësore

- Shumë shpesh ($\geq 1/10$)
- Shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- Periodikisht ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)
- Rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)
- Shumë rrallë ($< 1/10,000$)
- Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet në bazë të informacioneve të disponueshme)

Përmbledhja e profilit të sigurisë

Efektet anësore ndaj barit të cilat paraqiten gjatë përdorimit të rosuvastatinës zakonisht janë të lehta dhe kalimtare. Në studimet e kontrolluara klinike më pak se 4% e pacientëve të trajtuar me rosuvastatin kanë ndërprerë marrjen e terapiës për shkak të efekteve anësore.

Profili i efekteve anësore për rosuvastatin është bazuar në të dhënat nga studimet klinike dhe përvojës së gjerë pas vënies së barit në qarkullim. Janë vënë re reagime anësore nga ezetimibi tek pacientët e trajtuar me ezetimib (N=2396), me incidencë më të madhe se sa placebo (N=1159) ose te pacientët e trajtuar me ezetimib dhe statine së bashku (N=11308), dhe me incidencë më të madhe se kur statina përdoret veçmas (N=9361). Efektet anësore të shënuara pas vënies së barit në qarkullim për ezetimib janë bazuar në raportet lidhur me ezetimib që është aplikuar veçmas ose me statine.

Prezantimi tabelar i efekteve anësore

Tabela 2. Efektet anësore janë bazuar në të dhënat nga studimet klinike dhe nga përvoja pas vënies së barit në qarkullim

MedDRA klasifikimi sipas sistemit të organeve	Efektet anësore	Frekuenca	
		Rosuvastatin	Ezetimib
<i>Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik</i>	Trombocitopenia	Rrallë	Nuk është e njohur
<i>Çrregullimi i sistemit imun</i>	Reagimet e mbindjeshmërsisë duke përfshirë edhe angioedemën	Rrallë	
	Reagimet e mbindjeshmërsisë duke përfshirë skuqjen, urtikarinë dhe anafilaksën	–	Nuk është e njohur
<i>Çrregullimi endokrin</i>	Diabetes melitus ¹	Shpesh	–
<i>Çrregullimi i metabolizmit dhe ushqimit</i>	Oreksi i zvogëluar	–	Periodikisht
<i>Çrregullimet psikiatrike</i>	Depresioni	Nuk është e njohur	Nuk është e njohur

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>	Kokëdhimbja	Shpesh	Shpesh
	Marramendja	Shpesh	Nuk dihet
	Polineuropatia	Shumë rrallë	–
	Humbja e kujtesës	Shumë rrallë	–
	Neuropatia periferike	Nuk dihet	–
	Çrregullimet e gjumit (duke përfshirë pagjumësinë dhe ankthin)	Nuk dihet	–
	Parestesia	–	Periodikisht
<i>Çrregullimet vaskulare</i>	Shpërthime të nxehtësisë, hipertension	–	Periodikisht
<i>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</i>	Kollitje	Nuk dihet	Periodikisht
	Dispnea	Nuk dihet	Nuk dihet
<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>	Konstipacioni	Shpesh	Nuk dihet
	Nauzea	Shpesh	Periodikisht
	Dhimbje barku	Shpesh	Shpesh
	Pankreatit	Rrallë	Nuk dihet
	Diarre	Nuk dihet	Shpesh
	Gojë e thatë	–	Periodikisht
	Gastrit	–	Periodikisht
	Fryrje	–	Shpesh
	Dispepsi, refluks gastroezofageal	–	Periodikisht
<i>Çrregullimet hepatobiliare</i>	Rritja e vlerave të transaminazave të mëlçisë	Rrallë	–
	Verdhëza	Shumë rrallë	–
	Hepatiti	Shumë rrallë	Nuk dihet
	Holelitiaza	–	Nuk dihet
	Holecistiti	–	Nuk dihet
<i>Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror</i>	Pruriti	Periodikisht	Periodikisht
	Skuqje	Periodikisht	Periodikisht
	Urtikaria	Periodikisht	Periodikisht
	Sindroma Steven-Johnson	Nuk dihet	–
	Eritema multiforme	–	Nuk dihet
	Reagimi ndaj barit me eozinofili dhe simptoma sistemike (DRESS)	Nuk dihet	–
<i>Çrregullimet e sistemit muskulo-skeletor dhe indit lidhor</i>	Mialgja	Shpesh	Shpesh
	Miopatja (duke përfshirë miozitin)	Rrallë	Nuk dihet
	Rabdomioliza	Rrallë	Nuk dihet
	Artralgjia	Shumë rrallë	Periodikisht
	Miopatja nekrotizuese immune e ndërmjetësuar	Nuk dihet	–
	Çrregullimet e tetivës, ndonjëherë të komplikuara me rakturë	Nuk dihet	–
	Dhimbje në shpinë	–	Periodikisht
	Dobësi e muskujve	–	Periodikisht
	Dhimbje në ekstremitete	–	Periodikisht
	Spazëm i muskujve, dhimbje në qafë	–	Periodikisht
	Sindroma e ngjashme me lupusin	Rrallë	–
	Ruptura e muskujve	Rrallë	–
<i>Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar</i>	Hematuria	Shumë rrallë	–
<i>Çrregullimet e sistemit riprodaktiv dhe të</i>	Ginekomastia	Shumë rrallë	–

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

<i>gjinje</i>			
<i>Çrregullimet e përgjithshme dhe reagimet në vendin e aplikimit</i>	Astenia	Shpesh	Periodikisht
	Edema	Nuk dihet	–
	Edema periferike	–	Periodikisht
	Lodhje	–	Shpesh
	Dhimbje në gjoks, dhimbje	–	Periodikisht
<i>Studimet</i>	Rritja e vlerave të ALT dhe/ose AST	–	Shpesh
	Rritja e vlerave të kreatin kinazës, gamaglutamiltransferazës, çrregullimet e testeve laboratorike të funksionit të mëlçisë	–	Periodikisht

¹ Frekuenca do të varet nga prezenca ose mungesa e faktorëve të rrezikut (glukoza në esëll $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², niveli i rritur i triglicerideve, hipertensioni në anamnezë).

Si edhe inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, incidenca e efekteve anësore me rosuvastatin synon të jetë e varur nga doza.

Përshkrimi i efekteve anësore individuale

Efekti në veshka:

Proteinuria e zbuluar me anë të testit me shirit dhe kryesisht tubulare sipas prejardhjes, është shënuar tek pacientët e trajtuar me rosuvastatin. Ndryshimet në koncentrimin e proteinës në urinë nga mungesa e plotë në gjurmë, deri në vlerat prej ++ ose më të mëdha, janë vënë re në ndonjë moment gjatë trajtimit tek $<1\%$ pacientë të trajtuar me dozat prej 10 dhe 20 mg, dhe tek afërsisht 3% pacientë të trajtuar me 40 mg. Rritje më e vogël e vlerave prej mungesës së tërësishme ose prezencës në gjurmë deri në vlerat prej + është vënë re në dozë prej 20 mg. Në shumicën e rasteve, proteinuria është zvogëluar ose është zhdukur spontanisht, me vazhdimin e terapisë. Me shqyrtimin e të dhënave nga studimi klinik dhe të dhënave të deritanishme pas vënies së barit në qarkullim, nuk është vërtetuar lidhshmëria e shkaktur të proteinurisë dhe sëmundjes akute ose progresive të veshkave.

Hematuria gjithashtu është shënuar tek pacientët e trajtuar me rosuvastatin kurse të dhënat nga studimet klinike tregojnë se frekuenca e kësaj paraqitje është e rrallë.

Efektet në muskuj skeletor: Efektet në muskujt skeletor, p. sh. mialgja, miopatia (duke përfshirë miozitin) dhe rrallëherë rabdomioliza me insuficiencë akute të veshkave me ose pa të, janë shënuar tek pacientët e trajtuar me rosuvastatin në të gjitha dozat, posaçërisht në doza më të mëdha se 20 mg.

Është vënë re rritja e vlerave të kreatin kinazës (CK) varësisht nga doza tek pacientët të cilët marrin rosuvastatin. Shumica e këtyre rasteve kanë qenë të lehta, asimptomatike dhe kalimtare. Nëse vlerat e CK janë të rritura (më shumë se 5 herë nga kufiri i lartë i vlerave normale GGN), terapia duhet të ndërpritet (shihni seksionin 4.4).

Efektet në mëlçi: Si edhe me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, është shënuar rritje e varur nga dozimi i vlerave të transaminazave tek një numër i vogël i pacientëve të cilët marrin rosuvastatin; shumica e këtyre rasteve kanë qenë të lehta, asimptomatike dhe kalimtare.

Gjatë përdorimit të disa statineve janë vënë re këto efekte anësore:

- Disfunksioni seksual
- Në raste të jashtëzakonshme paraqitet sëmundja interstiale e mushkërive, posaçërisht tek përdorimi afatgjatë i terapisë (shihni seksionin 4.4)

Frekuenca e raportimit të rabdomiolizës dhe ndodhive serioze të nëdrlidhura me veshkat dhe me mëlçinë (të cilat kryesisht përbëhen nga vlerat e rritura të transaminazave në mëlçi) janë më të mëdha se sa doza prej 40 mg rosuvastatin.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Vlerat laboratorike

Në studimet klinike të kontrolluara të monoterapisë me ezetimib, incidenca e rritjeve klinikisht të rëndësishme të vlerave të transaminazës në serum (ALT dhe ose AST ≥ 3 herë mbi kufirin e epërm të vlerave normale, GGN radhazi) ka qenë e ngjashme në mesin e grupeve që kanë marrë ezetimib (0,5%) dhe placebo (0,3%). Në studimet e terapisë së njëkohshme, incidenca e rritjes së vlerave të transaminazave tek pacientët të cilët kanë marrë ndonjë statin me ezetimib ka qenë 1,3% përderisa tek pacientët të cilët kanë marrë vetëm statine ajo incidencë ka qenë 0,4% . Këto rritje kanë qenë zakonisht asimptomatike dhe nuk kanë qenë të ndërlidhura me holestazë kurse vlerat janë kthyer në vlerën fillestare pas ndërprerjes së terapisë ose vazhdimit të trajtimit afatgjatë (shihni seksionin 4.4).

Në studimet klinike janë shënuar vlera të rritura të kreatinin fosfokinazës CPK (më shumë se 10 herë mbi kufirin e epërm të vlerave normale) tek 4 prej 1674 (0,2%) pacientë të cilët kanë marrë vetëm ezetimib në krahasim me 1 prej 786 (0,1%) pacientë të cilët kanë marrë placebo dhe tek 1 nga 917 (0,1%) pacientë të cilët njëkohësisht kanë marrë ezetimib dhe statinë në krahasim me 4 nga 929 (0,4%) pacientë të cilët kanë marrë vetëm statin. Nuk është shënuar rritja e miopatisë ose rabdomiolizës të ndërlidhura me aplikimin e ezetimibit në krahasim me grupin e kontrollit të përshtatshëm (placebo ose vetëm statin) (shihni seksionin 4.4).

Popullata pediatrike

Rritja e koncentrimin të kreatin kinazës më të madhe se 10 herë mbi kufirin e epërm të vlerave normale GGN dhe simptomat e muskujve të cilat paraqiten pas sforcimit fizik ose aktivitetit fizik të rritur, shpesh paraqiten tek fëmijët dhe adoleshentët se sa tek të rriturit në studime klinike që ka zgjatur 52 javë (shihni seksionin 4.4). Profili i sigurisë së rosuvastatinës tek fëmijët dhe adoleshentët ka qenë i ngjashëm si edhe tek popullata e rritur.

Në studimin me ezetimib që ka përfshirë popullatën pediatrike (të moshës prej 6 deri në 10 vjet) me hiperkolesterolemi heterozigote familiare ose jofamilare (n = 138), rritja e vlerës së ALT dhe/ose AST (≥ 3 herë mbi kufirin e epërm të vlerave normale, GGN,radhazi) është vënë re tek 1,1% (1 pacient) që kanë marrë ezetimib në krahasim me 0% pacientë në grupin që kanë marrë placebo. Nuk janë shënuar rritje të vlerave të kreatinin fosfokinazës (≥ 10 herë mbi kufirin e epërm të vlerave normale). Nuk ka pasur raste të raportuara të miopatisë.

Raportimi i efekteve anësore të dyshimta

Raportimi i dyshimeve për efekte anësore pas marrjes së lejes është e rëndësishme. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e raportit të dobisë dhe rrezikut ndaj barit. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim për efekte anësore ndaj këtij bari nëpërmjet sistemit nacional për raportim në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPPM).

4.9 Mbidozimi

Në rast mbidozimi pacienti duhet të trajtohet simptomatikisht dhe sipas nevojës duhet të ndërmerren masa suportive.

Rosuvastatina

Duhet të përdoret funksioni i mëlçisë dhe koncentrimi i kreatin kinazës (CK). Nuk dihet nëse hemodializa mund të jetë e dobishme për eliminimin e rosuvastatinës.

Ezetimibi

Në studimet klinike, aplikimi i ezetimibit prej 50 mg/në ditë tek 15 të testuar të shëndetshëm dhe deri në 14 ditë ose 40 mg/në ditë tek 18 pacientë me hiperkolesterolemi primare edhe deri në 56 ditë ka qenë e toleruar mirë në përgjithësi. Tek kafshët nuk është vënë re toksiciteti pas dozave individuale orale prej 5,000 mg/kg ezetimib tek minjtë dhe 3,000 mg/kg tek qentë.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Janë shënuar disa raste të mbidozimit me ezetimib. Shumica nuk kanë qenë të ndërlidhur me efekte anësore. Efektet anësore të raportuara nuk kanë qenë serioze.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: barnat të cilat modifikojnë nivelin e lipideve në serum; inhibitorët e reduktazës HMG CoA në kombinim me barnat tjera të cilat modifikojnë lipidet në serum, ATC kodi: C10BA06.

Rosuvastatina

Mekanizmi i veprimit

Rosuvastatina është inhibitor selektiv dhe kompetitiv i reduktazës HMG-CoA, enzim i cili kufizon shpejtësinë e shëndrrimit të koenzimit A 3-hidroksi-3-metil-glutaril në mevalonat, prekursori për kolesterol. Vendi primar i veprimit të rosuvastatinës është në mëlçi, organ qëllimor për zvogëlimin e vlerave të kolesterolit.

Rosuvastatina rrit numrin e LDL receptorëve hepatic në sipërfaqen e qelizave, duke përforcuar marrjen dhe katabolizmin e LDL-së dhe inhibon sintezën hepaticë të VLDL-së duke zvogëluar në këtë mënyrë numrin e përgjithshëm të grimcave VLDL dhe LDL.

Efektet farmakodinamike

Rosuvastatina zvogëlon nivelet e rritura të kolesterolit LDL, kolesterolin e përgjithshëm dhe trigliceridet dhe rrit nivelin e kolesterolit HDL. Ai gjithashtu zvogëlon vlerat e ApoB, kolesterolit i cili rrjedh nga HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a rrit vlerat e ApoA-I (shihni Tabelën 3). Rosuvastatina gjithashtu zvogëlon raportet, LDL-C/HDL-C, C/HDL-C e përgjithshme dhe raportin e HDL-C/HDL-C si dhe efektin ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Përgjigja ndaj dozës tek pacientët me hiperkolesterolemi primare (të tipit IIa dhe IIb) (përqindja mesatare e përshtatur e ndryshimit në raport me vlerën para fillimit të terapisë)

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-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

Efekti terapeutik është arritur në afat prej një jave pas fillimit të terapisë, kurse 90% e përgjigjes maksimale është arritur për 2 javë. Përgjigja maksimale zakonisht arrihet për 4 javë dhe mirëmbahet edhe pas kësaj.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Rosuvastatina është efiçase tek personat e rritur me hiperkolesterolemi, hipertrigliceridemi ose pa të, pavarësisht nga rasa, gjinia ose mosha, si dhe tek popullatat e posaçme siç janë pacientët me diabet ose hiperkolesterolemi familiale.

Në bazë të të dhënave të fazës së përbashkët III, është treguar se rosuvastatina është efiçase në trajtimin e shumicës së pacientëve me hiperkolesterolemi të tipit IIa dhe IIb (vlera mesatare para

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

terapisë LDL-C rreth 4,8 mmol/L) deri në vlerat e njohura qëllimore të Shoqatës Evropiane për ateriosklerozë (engl. *European Atherosclerosis Society – EAS*; 1998); rreth 80% pacientë me 10 mg kanë arritur vlerën sipas EAS për nivelin LDL-C (< 3 mmol/L).

Në një studim prej 435 pacientë me hiperkolesterolemi familjare heterozigote kanë marrë rosuvastatin në dozë prej 20 mg deri në 80 mg sipas regjimit të titrimit të përshpejtuar. Është treguar se të gjitha dozat kanë efekte të dobishme në parametrat e lipideve dhe arritjen e vlerave qëllimore. Pas titrimit të dozës ditore prej 40 mg (12 javë terapi), LDL-C ka qenë i zvogëluar për 53%. 33% e pacientëve kanë arritur udhëzimet e EAS për nivelin LDL-C (< 3 mmol/L).

Në studimin e hapur me titrim të përshpejtuar tek 42 pacientë me hiperkolesterolemi familjare heterozigote është përcjellur përgjigja ndaj rosuvastatinës 20–40 mg. Në popullatën e përgjithshme, zvogëlimi mesatar LDL-C ka qenë 22%.

Ezetimibi

Mekanizmi i veprimit

Ezetimib paraqet klasin e ri të bashkimit për uljen e lipideve i cili në mënyrë selektive inhibon resorbimin intersticial të kolesterolit dhe steroleve të ndërlidhura bimore. Ezetimib është oral në mënyrë aktive, ka mekanizëm të veprimit i cili dallon nga klasat tjera të bashkimeve për uljen e kolesterolit (për shembull statinet, sekuestrantët e acidit të tëmthit [rrëshirat], derivatet e acidit fibrinik dhe stanolet bimore). Qëllimi molekular i ezetimibit është transportues i sterolit NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), i cili është përgjegjës për marrjen intersticiale të kolesterolit dhe fitosterolit.

Ezetimibi i cili lokalizohet në mikrofibrat e zorrëve të holla dhe inhibon resorbimin e kolesterolit shkakton zvogëlimin e bartjes së kolesterolit intersticial në mëlçi. Statinet zvogëlojnë sintezën e kolesterolit në mëlçi dhe bashkë me këtë mekanizëm të ndarë sigurojnë zvogëlim komplementar të kolesterolit. Në studimin klinik në kohëzgjatje prej 2 javëve me 18 pacientë hiperkolesterolemik, ezetimib ka inhibuar resorbimin intersticial të kolesterolit për 54% në krahasim me placebon.

Efektet farmakidnamike

Është bërë një seri e studimeve paraklinike për të përcaktuar selektivitetin e ezetimibit për inhibimin e resorbimit të kolesterolit. Ezetimibi ka inhibuar resorbimin [¹⁴C] e kolesterolit të shënuar pa efekt në resorbimin e triglicerideve, acideve të yndyrshme, acidit të fshikëzës së tëmthit, progesteronit, etinil-estradiolit ose vitaminës A dhe D të tretshme në yndyrëra.

Në studimet epidemiologjike është përcaktuar se morbiditeti kardiovaskular dhe mortaliteti dallojnë në varësi direkte nga kolesteroli i përgjithshëm dhe LDL dhe që janë në koncentrim proporcionalisht të kundërt të kolesterolit HDL.

Përdorimi i ezetimibit me statine është efikas në zvogëlimin e rrezikut nga ndodhitë kardiovaskulare tek pacientët me sëmundje koronare të zemrës dhe ndodhitë e ndërlidhura me sindromën akute koronare në anamnezë.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Në studimet klinike të kontrolluara, ezetimib ose në formë të monoterapisë ose i aplikuar bashkë me statine, dukshëm ka zvogëluar kolesterolin e përgjithshëm (C e përgjithshme), LDL-C, apolipoproteina B (Apo B) dhe trigliceride (TG), kurse ka rritur HDL-C tek pacientët me hiperkolesterolemi.

Hiperkolesterolemia primare

Në studimin dyfish të verbër të kontrolluar me placebo në kohëzgjatje prej 8 javëve, 769 pacientë me hiperkolesterolemi të cilët kanë marrë monoterapi me statine dhe nuk kanë realizuar vlerat

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

qëllimore për LDL-C sipas Programit Nacional për Edukim rreth kolesterolit (*National Cholesterol Education Program – NCEP*; 2,6 deri në 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], varësisht nga karakteristikat para fillimit të trajtimit), me mostër të rastësishme janë radhitur ose në grupin i cili ka marrë ezetimib prej 10 mg ose placebo, si shtojcë ndaj terapisë së tyre me statine.

Në mesin e pacientëve të trajtuar me statine të cilët nuk e kanë arritur vlerën qëllimore LDL-C në fillim të trajtimit (~82%), dukshëm më tepër pacientë të radhitur në ezetimib kanë arritur nivelin qëllimor LDL-C në fund të studimit (72%) në krahasim me pacientët të cilët janë radhitur në placebo (19%). Zvogëlimi i përshtatshëm LDL-C ka qenë dukshëm i ndryshueshëm (25% për ezetimib në krahasim me 4% për placebo). Përveç kësaj, ezetimib i shtuar në terapinë ekzistuese me statine, dukshëm ka zvogëluar kolesterolin e përgjithshëm Apo B, TG dhe ka rritur HDL-C në krahasim me placebon.

Kur ezetimib iu është shtuar terapisë me statine, ka zvogëluar medianën e proteinës reaktive C për 10%, përderisa placebo ka pasur rezultat prej 0% të zvogëlimit në krahasim me vlerat fillestare.

Në dy studime të randomizuara dyfish të verbra të kontrolluara me placebo, në kohëzgjatje prej 12 javëve tek 1.719 pacientë me hiperkolesterolemi primare, ezetimib prej 10 mg dukshëm ka zvogëluar kolesterolin e përgjithshëm (Total C) (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) dhe TG (8%) ka rritur HDL-C (3%) në krahasim me placebon. Përveç kësaj, ezetimib nuk ka pasur ndikim në koncentrimet në plazmën e vitaminave të tretshme në yndyrna A, D dhe E, nuk ka pasur efekt në kohën e protrombinës, si dhe në barnat të tjera për zbritjen e lipideve, nuk ka zvogëluar prodhimin e hormoneve adrenokortikale steroide.

Rosuvastatin/Ezetimib

Efikasiteti klinik dhe siguria

Në studimin klinik 6-javor, të randomizuar, dyfish të verbër me grupe paralele, është vlerësuar siguria dhe efikasiteti i ezetimibit 10 mg, i cili është aplikuar si terapi plotësuese për rosuvastatinën në doze stabile, kurse në krahasim me rosuvastatinën doza e së cilës me titrim është rritur nga 5 mg në 10 mg ose nga 10 mg në 20 mg (n=440). Të dhënat e përmbledhura tregojnë se ezetimib, i aplikuar si terapi plotësuese e rosuvastatinës në doze stabile prej 5 mg ose 10 mg, zvogëlon vlerat e kolesterolit LDL për 21%. Përkundër kësaj, rritja e dyfishtë e dozës së rosuvastatinës në 10 mg ose 20 mg, ka shkaktuar zvogëlim të vlerave LDL kolesterolit 5,7% (dallimi në mes të grupeve ka qenë 15,2%, p<0,001). Individualisht, terapia me ezetimib në kombinim me rosuvastatinën në doze prej 5 mg ka shkaktuar zvogëlim më të madh të vlerave të kolesterolit LDL se sa terapia me rosuvastatin në doze prej 10 mg (dallimi prej 12,3%, p<0,001) prej 20 mg (dallimi prej 17,5% p<0,001).

Studimi i randomizuar në kohëzgjatje prej gjashtë javëve, është dizajnuar që të shqyrtojë efikasitetin e rosuvastatinës së dhënë në monoterapi në dozë prej 40 mg, ose në terapi të kombinuar me ezetimib në dozë prej 10 mg, tek pacientët me rrezik të lartë për zhvillimin e sëmundjeve koronare të zemrës (n=469). Tek numri dukshëm më i madh i pacientëve të cilët kanë marrë terapi të kombinuar me rosuvastatin/ezetimib, në krahasim me pacientët të cilët kanë marrë monoterapi me rosuvastatin, janë arritur vlerat qëllimore të kolesterolit ATP III LDL (< 100 mg/dL, 94,0% vs 79,1%, p<0,001) dhe qëllimet për kolesterolin LDL (<70mg/dl) për pacientët shumë të rrezikuar (79,6% vs 35,0%, p<0,001). Terapia e kombinuar me rosuvastatin/ezetimib zvogëlon kolesterolin LDL dukshëm më shumë se sa rosuvastatina (69,8% vs 57,1%, p<0,001). Komponentat tjera të profilit lipido-lipoproteinik kanë qenë dukshëm më të përmirësuara (p<0,001) me kombinimin e rosuvastatin/ezetimibit.

Popullata pediatrike

Agjencia Evropiane për Barna ka hequr dorë nga kërkesa për paraqitjen e rezultateve të studimit me barin Co-Roswera në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në trajtimin e vlerave të rritura të kolesterolit (shihni seksionin 4.2 për të dhënat lidhur me përdorimin tek fëmijët).

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Rosuvastatina

Absorbimi

Koncentrimet maksimale të rosuvastatinës në plazmë arrihen afërsisht 5 orë pas përdorimit oral. Biodisponueshmëria absolute është afërsisht 20%.

Distribrimi

Rosuvastatina në mënyrë të zgjeruar merret në mëlçi që është vendi primar i sintezës së kolesterolit dhe klirensit LDL-C. Vëllimi i distribuimit të rosuvastatinës është afërsisht 134 L. Afërsisht 90% e rosuvastatinës lidhet për proteinat e plazmës, kryesisht për albumine.

Biotransformimi

Rosuvastatina iu nënshtrohet metabolizmit në masë të kufizuar (afërsisht 10%). Në hepatocitet humane tregojnë se rosuvastatina është supstrat i dobët për metabolizmin e ndërmjetësuar me citokromin P450. CYP2C9 ka qenë izoenzimi kryesor i përfshirë në metabolizmin e rosuvastatinës, kurse izoenzimët 2C19, 3A4 dhe 2D6 janë të përfshira në masë më të vogël. Metabolitet themelore të identifikuar kanë qenë N-desmetil metabolitet dhe metabolitet laktonike. N-desmetil metaboliti është afërsisht 50% më pak aktiv se sa rosuvastatina derisa forma laktonike konsiderohet klinikisht joaktive. Rosuvastatina është përgjegjëse për më shumë se 90% të aktivitetit të inhibitorit qarkullues të reduktazës HMG CoA.

Eliminimi

Afërsisht 90% e dozës së rosuvastatinës sekretohet në formë të pandryshueshme në feces (e përbërë nga supstanca e absorbuar dhe e paabsorbuar), përderisa pjesa e mbetur sekretohet me urinë në formë të pandryshueshme. Afërsisht 5% sekretohet e pandryshuar me urinë. Gjysmëkoha e eliminimit në plazmë është afërsisht 19 orë. Gjysmëkoha e eliminimit nuk rritet në doza më të mëdha. Mjedisi gjeometrik i klirensit në plazmë është afërsisht 50 litër/orë (koeficienti i variacionit 21,7%). Si edhe me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, marrja hepatike e rosuvastatinës përfshihet në transportuesin membranor OATP-C. Ky transportues është i rëndësishëm për eliminimin hepatic të rosuvastatinës.

Lineariteti/jolineariteti

Ekspozimi sistematik i rosuvastatinës rritet proporcionalisht me dozën. Nuk ka ndryshime në parametrat farmakokinetike pas dozave ditore të shumëfishta.

Popullatat e posaçme:

Mosha dhe gjinia

Nuk ka pasur ndikim klinikisht të rëndësishëm të moshës ose gjinisë në farmakokinetikën e rosuvastatinës tek të rriturit. Farmakokinetika e rosuvastatinës tek fëmijët dhe adoleshentët me hiperkolesterolemi familjare heterozigote ka qenë e ngjashme si tek të testuarit e rritur (shihni seksionin *Popullata pediatrike* më poshtë).

Rasa

Studimet farmakokinetike kanë treguar rritje të dyfishtë të medianës së PIK-ut dhe C_{max} tek të testuarit me prejardhje Aziatike (Japonezët, Kinezët, Vietnamezët dhe Koreanët) në krahasim me të testuarit e rasës së bardhë. Tek Aziatët me prejardhje indiane është vënë re rritja prej afërsisht 1,3 herë rritje e vlerës mesatare të PIK-ut dhe C_{max} . Rezultatet e analizës farmakokinetikës së popullacionit nuk kanë treguar dallime klinikisht të rëndësishme në farmakokinetikë në mes të pjesëtarëve të racës së bardhë dhe të zezë.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Në studimin me të testuarit të cilët kanë pasur shkallë të ndryshme të dëmtimit të funksionit të veshkave, sëmundje të veshkave të lehtë deri mesatare nuk ka pasur ndikim në koncentrimin e rosuvastatinës ose N-desmetil metabolitit në plazmë. Tek të testuarit me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirensi i kreatininës <30 mL/min) koncentrimi i rosuvastatinës në plazmë ka qenë tri herë më e madhe, kurse koncentrimi i N-desmetil metabolitit nëntë herë më e madhe se të testuarit e shëndetshëm. Koncentrimet e rosuvastatinës në plazmë në gjendje të barazpeshës dinamike tek të testuarit në hemodializë kanë qenë 50% më të mëdha se sa të testuarit e shëndetshëm.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Në studimin me të testuarit të cilët kanë pasur shkallë të ndryshme të dëmtimit të funksionit të mëlçisë nuk ka pasur dëshmi rreth disponueshmërisë së rritur të rosuvastatinës tek të testuarit me *Child-Pugh* skor 7 ose më të vogël. Por tek dy të testuar të cilët kanë pasur *Child-Pugh* skor 8, respektivisht 9, është vënë re më së paku rritja e dyfishtë e ekspozimit sistematik në krahasim me të testuarit të cilët kanë pasur *Child-Pugh* skor më të vogël. Nuk ka përvoja tek të testuarit të cilët kanë pasur *Child-Pugh* skor më të madh se 9.

Polimorfizmi gjenetik

Dispozicioni i inhibitorëve të reduktazës HMG-CoA, duke përfshirë rosuvastatinën, përfshin proteinat transportuese OATP1B1 dhe BCRP. Tek pacientët të cilët kanë polimorfizëm të gjeneve SLCO1B1 (OATP1B1) dhe/ose ABCG2 (BCRP) ekziston rreziku nga ekspozimi ndaj rosuvastatinës. Polimorfizmat individuale të gjenotipit SLCO1B1 c.521CC dhe ABCG2 c.421AA janë të ndërlidhur me ekspozim më të madh ndaj rosuvastatinës (PIK) në krahasim me gjenotipet SLCO1B1 c.521TT ose ABCG2 c.421CC. Ky gjenotipizim specifik nuk është vërtetuar në praktikë klinike, por për pacientët të cilët dihet se kanë këto lloje të polimorfizmit, rekomandohet dozë ditore më e vogël e rosuvastatinës.

Popullata pediatrike

Dy studime farmakokinetike me rosuvastatin (të përdorura në formë të tabletave) tek pacientët pediatrik me hiperkolesterolemi heterozigote familjare të moshës prej 10–17 ose 6–17 vjet (gjithsejt 214 pacientë) kanë treguar se ekspozimi tek pacientët pediatrik është i ngjashëm ose më i vogël se sa të pacientët e rritur. Ekspozimi ndaj rosuvastatinës ka qenë i parashikuar në krahasim me dozën dhe kohën në periudhë 2 vjeçare.

Ezetimib

Resorbimi

Pas përdorimit oral, ezetimib resorbohet shpejtë dhe në masë të madhe konjugohet në glukuronid fenol farmakologjikisht aktiv (ezetimib-glukuronid). Vlera mesatare e koncentrimin maksimal në plazmë (C_{max}) arrihet për 1-2 orë për ezetimib-glukuronidin, kurse për ezetimibin për 4-12 orë. Nuk është e mundur të përcaktohet biodisponueshmëria e ezetimibit sepse ky bashkim gati fare nuk është i tretshëm në tretës të ujit të cilat janë të përshtatshme për injeksione.

Përdorimi i njëkohshëm me ushqim (ushqimi i pasur me yndyrna ose ushqimet pa yndyrna) nuk ka ndikuar në biodisponueshmërinë orale, kur aplikohet si ezetimib 10 mg tableta. Ezetimib mund të merret me ushqim ose pa të.

Distribucioni

Ezetimib dhe ezetimib-glukuronid lidhen për 99,7% dhe 88% deri 92% për proteina humane në plazmë.

Biotransformimi

Ezetimib në mënyrë primare metabolizohet në zorrë të hollë dhe në mëlçi me konjugacion glukuronid

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

(reagimi i fazës II), pastaj sekretohet me anë të tëmthit. Metabolizmi oksidativ minimal (reagimi i fazës I) është vënë re tek të gjitha llojet e testuara. Ezetimib dhe ezetimib -glukuronid janë derivatet më të rëndësishme të barit të vëna re në plazmë, duke e bërë ezetimib afërsisht 10-20%, kurse ezetimib-glukuronidin 80-90% të barit të përgjithshëm në plazmë. Edhe ezetimibi dhe ezetimib-glukuronidi ngadalë eliminohen nga plazma me ç'rast është vënë re një riqarkullim i rëndësishëm enterohepatik. Gjysmëkohja e ezetimibit dhe ezetimib-glukuronidit është rreth 22 orë.

Eliminimi

Pas aplikimit oral të ezetimibit ¹⁴C ezetimib (20 mg) tek njerëzit, ezetimibi i përgjithshëm e ka përbërë rreth 93% të radioaktivitetit të përgjithshëm në plazmë. Gjatë periudhës 10-ditore, rreth 78% e radioaktivitetit të marrë është matur në feces, kurse rreth 11% në urinë. Pas 48 orëve nuk ka pasur vlera të matshme të radioaktivitetit në plazmë.

Popullatat e posaçme:

Popullata pediatrike

Farmakokinetika e ezetimibit është e ngjashme tek fëmijët e moshës ≥ 6 vjeç dhe tek të rriturit. Nuk ka të dhëna për farmakokinetikën e barit tek fëmijët më të vegjël se 6 vjeç. Përvojat klinike me fëmijët dhe adoleshentët përfshijnë pacientët me hiperkolesterolemi familjare homozigote, hiperkolesteroleminë familjare heterozigote ose sitosterolemi.

Pacientët e moshuar

Koncentrimet e ezetimibit të përgjithshëm në plazmë janë rreth 2 herë më të mëdha tek pacientët e moshuar (≥ 65 vjeç) se sa tek të testuarit e rinj (18 deri 45 vjeç). Koncentrimet e zvogëluara LDL-C dhe profili i sigurisë së barit janë të ngjashme edhe tek pacientët e rinj të cilët marrin ezetimib. Prandaj nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës tek pacientët e moshuar.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Pas aplikimit të dozës së njëkohshme prej 10 mg ezetimib, vlera mesatare e PIK-ut për ezetimibin e përgjithshëm është rritur për rreth 1,7 herë tek pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të mëlçisë (*Child-Pugh* skor 5 ose 6) në krahasim me të testuarit e shëndetshëm. Gjatë studimit 14-ditor me doza të përsëritura të ezetimibit (10 mg në ditë), tek pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të mëlçisë (*Child-Pugh* skor 7 deri 9), vlera mesatare e PIK-ut të ezetimibit të përgjithshëm ka qenë rreth katër herë më e madhe në ditën e parë dhe të katërmëdhjetë në krahasim me të testuarit të shëndetshëm. Nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës tek pacientët me dëmtim të lehtë të funksionit të mëlçisë. Pasi që nuk janë të njohura efektet e ekspozimit të rritur ndaj ezetimibit tek pacientët me dëmtim mesatar ose të rëndë të funksionit të mëlçisë (*Child-Pugh* skor >9), nuk rekomandohet dhënia e ezetimibit këtyre pacientëve (shihni seksionin 4.4).

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Pas aplikimit të dozës së njëhershme prej 10 mg ezetimib tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (n=8, vlera mesatare e klirensit të kreatinës $ClCr \leq 30$ ml/min/1,73 m²) vlera mesatare e PIK-ut të ezetimibit të përgjithshëm është rritur rreth 1,5 herë në krahasim me të testuarit e shëndetshëm (n=9). Ky rezultat nuk konsiderohet klinikisht i rëndësishëm. Nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës tek pacientët me insuficiencë të veshkave.

Në këtë studim, vetëm tek një pacient të përfshirë në mënyrë shtesë (pas transplantimit të veshkës kurse ka marrë më shumë barna të ndryshme, duke përfshirë edhe ciklopsorinën) ka ardhur deri tek 12 herë ekspozim më të madh ndaj ezetimibit të përgjithshëm.

Gjinia

Koncentrimet e ezetimibit të përgjithshëm në plazmë janë pak më të mëdha tek femrat (rreth 20%) se sa tek meshkujt. Koncentrimet e zvogëluara të LDL-C dhe profili i sigurisë së barit është i njëjtë tek

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

meshkujt dhe tek femrat të cilat marrin ezetimib. Prandaj nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës së barit sipas gjinisë së pacientit.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Rosuvastatina

Të dhënat paraklinike nuk tregojnë për rrezik të posaçëm për njerëzit në bazë të studimeve konvencionale për potencialin e sigurisë, potencialin farmakologjik, gjenotoksik dhe kancerogjen. Testet specifike për efektet ndaj hERG nuk janë bërë. Efektet në vazhdim nuk janë shënuar në studime klinike, por janë shënuar tek kafshët në nivelet e ekspozimit me nivele klinike të ngjashme: në studimet e toksicitetit të dozave të përsëritura janë shënuar ndryshimet histopatologjike të mëlçisë, sigurisht për shkak të veprimit farmakologjik të rosuvastatinës edhe atë tek minjtë, minjtë e mëdhenj dhe në masë të vogël efektet në fshikëzës së tëmthit, por jo edhe tek majmunët. Përveç kësaj, në doza të mëdha, tek majmunët dhe tek qentë është vënë re efekti toksik në testise. Toksiteti riprodiktiv në doza toksike për nënën tek të cilët ekspozimi sistematik ndaj barit ka qenë disa herë më e madhe nga ekspozimi me doza terapeutike, ishte i dukshëm tek minjtë tek të cilët u vu re një numër i reduktuar i të vegjëlvë të tyre, peshë trupore e tyre u zvogëlua dhe mbijetesa e tyre u ul.

Ezetimib

Studimet e toksicitetit kronik të ezetimibit në kafshë nuk kanë përcaktuar ekzistencë të organit qëllimor për efekte toksike. Tek qentë të cilët kanë marrë ezetimib për 4 javë (në dozë prej $\geq 0,03$ mg/kg në ditë), niveli i kolesterolit në fshikëzën e tëmthit është rritur nga 2,5 në 3,5. Por, studimi njëvjeçar tek qentë me doza të ezetimibit edhe deri në 300 mg/kg në ditë nuk ka treguar frekuencë të rritur të holeritiazës ose të efekteve të tjera hepatobiliare. Nuk dihet çfarë është rëndësia e këtyre të dhënave për fëmijët. Prapë nuk mund të përjashtohet rreziku nga krijimi i gurëve në tëmth të ndërlidhura me dhëniën e ezetimibit në dozat terapeutike.

Në studimet e terapisë së njëkohshme të ezetimibit dhe statinës efektet e vëna re kryesisht kanë pasur të bëjnë me ato të ndërlidhura me aplikimin e statineve. Disa nga efektet toksike kanë qenë më të theksuara nga ato të shënuara gjatë aplikimit të statineve në monoterapi. Kjo iu përshkruhet ndërveprimeve farmakokinetike dhe farmakodinamike deri tek të cilat vjen gjatë terapisë së njëkohshme. Në studimet klinike nuk janë vënë re këto ndërveprime. Miopatia është shënuar tek minjtë vetëm pas ekspozimit të tyre ndaj dozave të cilat kanë qenë disa herë më të mëdha se sa dozat terapeutike për njerëzit (rreth 20 herë më të mëdha se sa vlerat e PIK-ut për statinet dhe 500 deri 2000 herë më të mëdha se sa dozat e PIK-ut për metabolitet aktive).

Në serinë e studimit *in vivo* dhe *in vitro*, ezetimib i aplikuar si monoterapi ose në kombinim me disa statine nuk ka shprehur potencial gjenotoksik. Rezultatet e testeve në kancerogjenitetin afatgjatë të ezetimibit kanë qenë negative.

Ezetimibi nuk ka shprehur efekt në fertilitetin e meshkujve ose të femrave dhe as nuk është treguar teratogjen tek minjtë ose tek lepuit dhe nuk ka ndikuar në zhvillimin prenatal ose postnatal.

Ezetimibi ka kaluar nëpër barrierën e placentës tek minjtë femra të cilët kanë marrë doza të përsëritura të barit prej 1000 mg/kg në ditë. Aplikimi i njëkohshëm i ezetimibit dhe statinave nuk ishte teratogjenik në minjtë. Në lepuit shtatzënë u vërejt një numër i vogël i deformimeve të skeletit (rruaza të bashkuara torakale dhe kaudale, numër i zvogëluar i rruazave kaudale). Aplikimi i njëkohshëm i ezetimib me lovastatin rezultoi në efekte embrionale.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës:

Celuloza, mikrokristallore

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Laktoza
Manitol (E421)
Krospovidon i llojit A
Kroskarmeloza natrium
Magnez stearat
Povidon K30
Natrium laurilsulfat
Silici, koloid i anhidruar

Film mbështjellja:

Laktoza monohidrat
Hipromeloza
Titan dioksid (E171)
Triacetin
Oksid i verdhë i hekurit (E172) – vetëm për 10 mg/10 mg
Oksid i kuq i hekurit (E172) – vetëm për 20 mg/10 mg

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk janë të njohura.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Masat e posaçme të kujdesit për ruajtje

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.
Ky bar nuk kërkon kushte të posaçme të temperaturës për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 film tableta të mbështjellura, në kuti.

6.6 Masat e posaçme të sigurisë për deponimin e materialit

Çdo bar i papërdorur ose material shpenzues duhet të hidhet në përputhje me kërkesat lokale.

7. BARTËSI I LEJES

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) E LEJES

MA-0342/15/11/2022
MA-0341/15/11/2022

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTËRIRJA E AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 15/11/2022

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

Nëntor 2022