

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Roswera® 5 mg film tableta të mbështjellura
Roswera® 10 mg film tableta të mbështjellura
Roswera® 15 mg film tableta të mbështjellura
Roswera® 20 mg film tableta të mbështjellura
Roswera® 30 mg film tableta të mbështjellura
Roswera® 40 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 5 mg rosuvastatin (si 5,21 mg rosuvastatin kalcium).
1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg rosuvastatin (si 10,42 mg rosuvastatin kalcium).
1 film tabletë e mbështjellur përmban 15 mg rosuvastatin (si 15,62 mg rosuvastatin kalcium).
1 film tabletë e mbështjellur përmban 20 mg rosuvastatin (si 20,83 mg rosuvastatin kalcium).
1 film tabletë e mbështjellur përmban 30 mg rosuvastatin (si 31,25 mg rosuvastatin kalcium).
1 film tabletë e mbështjellur përmban 40 mg rosuvastatin (si 41,66 mg rosuvastatin kalcium).

Ekscipientët me efekte të njohura: laktozë, laktozë monohidrat

Sasia e laktozës në një tabletë:

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

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

5 mg: Film tableta të mbështjellura, të bardha, të rrumbullakëta, lehtësisht bikonvekse me skaje të pjerrëta, të shënuara me 5 në njërën anë.
10 mg: Film tableta të mbështjellura, të bardha të rrumbullakëta, lehtësisht bikonvekse me skaje të pjerrëta, të shënuara me 10 në njërën anë.
15 mg: Film tableta të mbështjellura, të bardha, të rrumbullakëta, lehtësisht bikonvekse me skaje të pjerrëta, të shënuara me 15 në njërën anë.
20 mg: Film tableta të mbështjellura, të bardha, të rrumbullakëta me skaje të pjerrëta.
30 mg: Film tableta të mbështjellura në formë të kapsulës, të bardha, bikonvekse dhe me vijë ndarëse në të dy anët. Viza në mes nuk ka për qëllim ndarjen e tabletës.
40 mg: Film tableta të mbështjellura në formë të kapsulës, të bardha, bikonvekse.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hiperkolesterolemisë

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët e moshës 6 vjeçare apo më shumë me hiperkolesterolemi primare (tipi IIa, duke përfshirë hiperkolesteroleminë familjare heterozigote) apo dislipidemi të përzier (tipi IIb) si shtojcë në dietë kur reagimi në dietë dhe trajtimet tjera jofarmakologjike (p.sh. ushtrime, reduktim të peshës) është joadekuat.

Të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët më të moshuar se 6 vjet me homozigos familjar hiperkolesterolemia si një shtojcë në dietë dhe në trajtimet tjera për ulje të yndyrave (p.sh. afereza LDL) apo nëse trajtimet e tilla nuk janë të përshtatshme.

Parandalimi i ngjarjeve kardiovaskulare

Parandalimi i ngjarjeve të mëdha kardiovaskulare te pacientët që vlerësohen se kanë rrezikshmëri të lartë për ngjarjen e parë kardiovaskulare (shiko seksionin 5.1), si shtojcë në korrigjimin e faktorëve tjerë të rrezikshmërisë.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Para fillimit të trajtimit pacienti duhet të vihet në dietë standarde për uljet e kolesterolit që duhet të vazhdojë gjatë trajtimit. Doza duhet të jetë e individualizuar sipas objektivit të terapisë dhe reagimit të pacientit, duke përdorur udhëzimet aktuale të marrëveshjes së përgjithshme.

Trajtimi i hiperkolesterolemisë

Doza e rekomanduar fillestare është 5 apo 10 mg një herë në ditë te pacientët pa përvojë me statina edhe te ata që kanë kaluar nga inhibitorë tjerë të reduktazës HMG-CoA. Zgjedhja e dozës fillestare duhet të marrë në konsideratë nivelin e kolesterolit të pacientit individual dhe rrezikun e ardhshëm kardiovaskular si dhe rrezikun potencial për reaksione negative (shihni në vazhdim). Rregullimi i dozës deri në nivelin e ardhshëm të dozës mund të bëhet pas 4 javësh, nëse është e nevojshme (shiko seksionin 5.1). Duke pasur parasysh shkallën e rritur të raportimit të reaksioneve negative me dozën 40 mg krahasuar me dozat më të ulëta (shiko seksionin 4.8), titrimi në dozën 30 mg apo deri në dozën maksimale prej 40 mg pas 4 javëve shtesë kërkohet vetëm te pacientët me hiperkolesterolemi të rëndë me rrezikshmëri të lartë kardiovaskulare (në veçanti ata me hiperkolesterolemi familjare), të cilët nuk arrijnë objektivin e trajtimit të tyre me dozat më të ulëta prej 20 mg. Te këta pacientë bëhet përcjellja rutinore (shiko seksionin 4.4). Kur inician dozat prej 30 mg dhe 40 mg rekomandohet mbikëqyrja e specialistit.

Parandalimi i ngjarjeve kardiovaskulare

Në studimin për reduktimin e rrezikut nga ngjarjet kardiovaskulare, doza e përdorur ishte 20 mg në ditë (shiko seksionin 5.1).

Popullata pediatrike

Përdorimi pediatrik duhet të kryhet vetëm nga specialistët.

Fëmijët dhe adoleshentët e moshës 6 deri 17 vjeç (Faza Tanner <II-V)

Hiperkolesterolemia familiare heterozigote

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Te fëmijët dhe adoleshentët me hiperkolesterolemi familjare heterozigote, doza e zakonshme fillestare është 5 mg çdo ditë.

- Te fëmijët e moshës 6 deri 9 vjeç me hiperkolesterolemi familjare heterozigote, doza e zakonshme sillet nga 5 deri 10 mg një herë në ditë në rrugë orale. Siguria dhe efikasiteti i dozave më të larta se 10 mg nuk është studiuar në këtë grup të popullatës.
- Te fëmijët e moshës 10 deri 17 vjeç me hiperkolesterolemi familjare heterozigote, doza e zakonshme sillet nga 5 deri 20 mg një herë në ditë në rrugë orale. Siguria dhe efikasiteti i dozave më të larta se 20 mg nuk është studiuar në këtë grup të popullatës.

Titrimi duhet të bëhet sipas reagimit dhe tolerueshmërisë individuale te pacientët pediatrik, siç rekomandohet përmes rekomandimeve për trajtim pediatrik (shiko seksionin 4.4). Fëmijët dhe adoleshentët duhet të vihen në dietë standarde për uljen e kolesterolit para fillimit të trajtimit me rosuvastatin; kjo dietë duhet të vazhdohet gjatë trajtimit me rosuvastatin.

Hiperkolesterolemia familiare homozigote

Te fëmijët e moshës prej 6 deri në 17 vjet, me hiperholesterolemi familiare homozigote, doza maksimale e rekomanduar është 20 mg një herë në ditë.

Rekomandohet doza fillestare prej 5 deri 10 mg një herë në ditë, varësisht nga mosha, pesha trupore dhe marrja paraprake e statineve. Titrimi deri në dozën maksimale prej 20 mg një herë në ditë duhet të caktohet varësisht nga përgjigja individuale dhe toleranca ndaj barit te pacientët pediatrik, siç është rekomanduar nga ana e pediatri (shihni seksionin 4.4). Fëmijët dhe adoleshentët duhet të vendosen në dietë standarde për uljen e kolesterolit para fillimit të trajtimit me rosuvastatin; këtë dietë duhet vazhduar gjatë gjithë kohës së trajtimit me rosuvastatin.

Janë të kufizuara të dhënat te dozat ndryshe nga 20 mg te kjo popullatë.

Tabletat 30 mg dhe 40 mg nuk janë të përshtatshme për pacientët pediatrik.

Fëmijët më të vegjël se 6 vjeç

Siguria dhe efikasiteti i përdorimit te fëmijët më të vegjël se 6 vjeç nuk është studiuar. Prandaj, Roswera nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët më të vegjël se 6 vjeç.

Përdorimi te të moshuarit

Te pacientët e moshës >70 vjeç rekomandohet doza fillestare prej 5 mg (shiko seksionin 4.4). Nuk janë të nevojshme rregullime tjera të dozës në lidhje me moshën.

Dozimi te pacientët me insuficiencë renale

Nuk është i nevojshëm asnjë rregullim i dozës te pacientët me dëmtim renal të lehtë deri te i mesëm. Doza e rekomanduar fillestare është 5 mg te pacientët me dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës prej <60 ml/min apo 1 ml/s). Dozat prej 30 mg dhe 40 mg kundër-indikohen te pacientët me dëmtim renal mesatar. Përdorimi i rosuvastatinës te pacientët me dëmtim të rëndë renal kundërindikohet për të gjitha dozat (shiko seksionet 4.3 dhe 5.2).

Dozimi te pacientët me dëmtim hepatic

Nuk ka pasur rritje në ekspozimin sistematik ndaj rosuvastatinës te subjektet me rezultate Child-Pugh prej 7 apo më pak. Megjithatë, është vërejtur rritje e ekspozimit sistematik te subjektet me rezultat Child-Pugh prej 8 dhe 9 (shiko seksionin 5.2). Te këta pacientë duhet të merret në konsideratë vlerësimi i funksionit renal (shiko seksionin 4.4). Nuk ka përvojë me subjektet me rezultat të Child-

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pugh më të lartë se 9. Rosuvastatina kundërrindikohet te pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë (shiko seksionin 4.3).

Raca

Ekspozimi i rritur sistematik është vërejtur në subjektet Aziatike (shiko seksionet 4.4 dhe 5.2). Doza e rekomanduar fillestare është 5 mg për pacientët me origjinë Aziatike. Dozat prej 30 mg dhe 40 mg kundërrindikohen te këta pacientë (shiko seksionet 4.3 dhe 5.2).

Polimorfizmat gjenetik

Është e ditur që tipa specifik të polimorfizmave gjenetik mund të çojnë në rritjen e ekspozimit të rosuvastatinës (shiko seksionin 5.2). Për pacientët për të cilët është e ditur se kanë tipa e tillë specifik të polimorfizmave, rekomandohet doza më e ulët ditore e Roswera.

Dozimi te pacientët me faktorë predispozues për miopati

Doza fillestare e rekomanduar është 5 mg te pacientët me faktorë predispozues për miopati (shiko seksionin 4.4).

Dozat prej 30 mg dhe 40 mg kundërrindikohen te disa nga këta pacientë (shiko seksionin 4.3).

Terapia e njëkohshme

Rosuvastatina është substrat për proteina të ndryshme transportuese (p.sh. OATP1B1 dhe BCRP). Rreziku i miopatisë (duke përfshirë rhabdomyolizën) rritet kur Roswera administrohet njëkohësisht me produkte mjekësorë të caktuara që mund të rrisin përqendrimin e rosuvastatinës në plazma për shkak të ndërveprimeve me këto proteina transportuese (p.sh. ciklosporina dhe disa inhibitorë të proteazës, duke përfshirë kombinimet e ritonavir me atazanavir, lopinavir dhe/ose tipranavir; shiko seksionet 4.4 dhe 4.5). Kurdo që është e mundur, barërat alternative duhet të merren në konsideratë, dhe nëse është e nevojshme duhet të merret në konsideratë ndërprerja e përkohshme e Roswera terapisë. Në situatat ku bashkë-administrimi i këtyre produkteve mjekësore me Roswera është i pashmangshëm, duhet të shqyrtohen me kujdes dobitë dhe rreziqet nga trajtimi i njëkohshëm dhe rregullimet e dozës së Roswera (shiko seksionin 4.5).

Mënyra e përdorimit

Rosuvastatina mund të jepet në çfarëdo kohe të ditës, me ose pa ushqim.

4.3 Kundër-indikacionet

Rosuvastatina kundërrindikohet:

- te pacientët me hipersenzitivitet në rosuvastatinë apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1,
- te pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë, duke përfshirë ngritjet e pashpjeguara të vazhdueshme të transaminazave në serum që tejkalojnë me 3 herë kufirin e sipërm të nivelit normal (KSNM),
- te pacientët me dëmtim të rëndë renal (klirensi i kreatinës <30 ml/min apo 0,5 ml/s),
- te pacientët me miopati,
- te pacientët që marrin ciklosporin,
- gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji dhe te femrat me potencial për të ngjatur shtatzënë që nuk përdorin masat e përshtatshme kontraceptive (shiko seksionin 4.6).

Dozat prej 30 mg dhe 40 mg kundërrindikohen te pacientët me faktorë predispozues për miopati/rhabdomyolizë. Faktorët e tillë përfshijnë:

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- dëmtimin mesatar renal (klirensi i kreatininës <60 ml/min apo 1 ml/s),
 - hipotirodizmin,
 - të kaluarën personale apo familjare të çrregullimeve të trashëguara muskulore,
 - të kaluar të më hershme të toksicitetit muskolor me ndonjë tjetër inhibitorë të reduktazës HMG-CoA apo fibrate,
 - abuzimin me alkool,
 - situatat kur mund të paraqiten rritje të niveleve në plazma,
 - pacientët Aziatik,
 - përdorimin e njëkohshëm me fibrate.
- (Shiko seksionet 4.4, 4.5 dhe 5.2.)

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Efektet renale

Proteinuria, e zbuluar përmes shkopthit testues dhe kryesisht me origjinë tubulare, është vërejtur te pacientët e trajtuar me doza më të larta të rosuvastatinës, në veçanti dozat 40 mg; ajo në shumicën e rasteve ishte e përkohshme apo herëpashershme. Proteinuria nuk është treguar të jetë në lidhje me sëmundje renale akute apo progresive (shiko seksionin 4.8). Shkalla e raportimit për ngjarjet e rënda renale në përdorimin pas marketingut është më e lartë në dozat 40 mg. Duhet të merret në konsideratë vlerësimi i funksionit renal gjatë përcjelljes rutinore të pacientëve të trajtuar me dozat prej 30 mg apo 40 mg.

Efektet në muskujt skeletor

Efektet në muskujt skeletor, p.sh. mialgja, miopatia dhe rrallëherë rabdomioliza, janë raportuar te pacientët e trajtuar me rosuvastatinë me të gjitha dozat dhe në veçanti me dozat më të larta se 20 mg. Raste shumë të rralla të rabdomiolizës janë raportuar me përdorimin e ezetimibe në kombinim me inhibitorë të reduktazës HMG-CoA. Ndërveprimi farmakodinamik nuk mund të përjashtohet (shiko seksionin 4.5) dhe duhet ushtruar kujdes me përdorimin e tyre të kombinuar. Sikur me inhibitorët e reduktazës HMG-CoA, shkalla e raportimit të rabdomiolizës së lidhur me rosuvastatinë në përdorimin pas marketingut është më e lartë me dozën prej 40 mg.

Matja e kreatinës kinazës

Kreatinë kinaza (CK) nuk duhet të matet pas ushtrimeve të lodhshme apo në prani të shkaktarit të mundshëm alternativ të rritjes së CK-së, që mund të ngatërrojë interpretimin e rezultateve. Nëse nivelet e CK-së janë të ngritura konsiderueshëm në nivelin bazë (>5xULN), testi konfirmues duhet të kryhet brenda 5–7 ditëve. Nëse testi i përsëritur konfirmon nivelin bazë CK >5xULN, trajtimi nuk duhet filluar.

Para trajtimit

Sikur me inhibitorët e reduktazës HMG-CoA, rosuvastatina duhet të përshkruhet me kujdes te pacientët me faktorë për predizpozita për miopati/rabdomiolizë. Faktorët e tillë përfshijnë:

- dëmtimin renal,
- hipotirodizmin,
- të kaluarën personale apo familjare të çrregullimeve të trashëguara muskulore,
- të kaluar më të hershme të toksicitetit muskolor me ndonjë tjetër inhibitorë të reduktazës HMG-CoA apo fibrate,
- abuzimin me alkool,
- moshën >70 vjeç
- situatat kur mund të paraqiten rritje të niveleve të rosuvastatinës në plazma (shiko seksionin 5.2),
- administrimin e njëkohshëm me fibrate.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Te pacientët e tillë rreziku i trajtimit duhet të merret në konsideratë në lidhje me përfitimet e mundshme dhe rekomandohet monitorimi klinik. Nëse nivelet e CK-së janë konsiderueshëm të ngritura në nivelin bazë ($>5 \times \text{ULN}$), trajtimi nuk duhet filluar.

Gjatë trajtimit

Nga pacientët duhet të kërkohet që të raportojnë menjëherë dhembjet e pashpjegueshme të muskujve, ligështimin apo ngërçet, veçanërisht nëse lidhen me malazë apo temperaturë. Te këtë pacientët duhet të maten nivelet e CK-së. Terapia duhet ndërprerë nëse nivelet e CK-së janë të ngritura dukshëm ($>5 \times \text{ULN}$) apo nëse simptomat muskulore janë të rënda dhe shkaktojnë parehati çdo ditë (edhe nëse nivelet e CK-së janë $\leq 5 \times \text{ULN}$). Nëse simptomat shërohen dhe nivelet e CK-së kthehen në nivel normal, duhet të merret në konsideratë ripërdorimi i rosuvastatinës apo ndonjë inhibitori alternativ të reduktazës HMG-CoA në dozën më të ulët me monitorim prej së afërmi. Monitorimi rutinor i niveleve të CK-së te pacientët asimptomatik nuk është i domosdoshëm. Ka pasur raportime shumë të rralla të miopatisë së imuno-ndërmjetësuar nekrotizuese (IMNM) gjatë apo pas trajtimit me statina, duke përfshirë rosuvastatinën. IMNM-ja klinikisht karakterizohet me ligështim të muskujve proksimal dhe kreatinë kinazë të ngritur, e cila vazhdon me gjithë ndërprerjen e trajtimit me statina.

Në eksperimente klinike nuk ka pasur dëshmi për rritjen e efekteve në muskujt skeletor në një numër të vogël të pacientëve të trajtuar me rosuvastatinë dhe me terapi të njëkohshme. Sidoqoftë, rritja e incidencës së miositit dhe miopatisë është vërejtur te pacientët që marrin inhibitorë tjerë të reduktazës HMG-CoA bashkë me fibrate (p.sh. gemfibrozil), ciklosporin, acidi nikotinic, antifungalët azol, inhibitorët e proteazës dhe antibiotikët makrolid. Gemfibrozili rritë rrezikun e miopatisë kur jepet në të njëjtën kohë me disa inhibitorë të reduktazës HMG-CoA. Prandaj, kombinimi i rosuvastatinës dhe gemfibrozil nuk rekomandohet. Përfitimi nga ndryshimet e mëtejme në nivelet e lipideve nga përdorimi i kombinuar i rosuvastatinës me fibrate apo niacin duhet të vlerësohet me kujdes kundrejt rreziqeve potenciale të kombinimeve të tilla. Dozat prej 30 mg dhe 40 mg rosuvastatin kundërrindikohen me përdorimin e njëkohshëm të fibrateve (shiko seksionet 4.5 dhe 4.8).

Roswera nuk duhet të bashkë-administrohet me formulimet sistematike të acidit fusidik apo brenda 7 ditëve të ndërprerjes së trajtimit me acid fusidik. Te pacientët tek të cilët përdorimi i acidit fusidik sistematik konsiderohet si thelbësor, trajtimi me statina duhet të ndërpritet gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Ka pasur raportime të rabdomiolizës (duke përfshirë disa fatalitete) te pacientët që merrnin acid fusidik në kombinim me statina (shiko seksionin 4.5). Pacientët duhet që të këshillohen që të kërkojnë menjëherë këshillim mjekësor nëse përjetojnë ndonjë simptomë të ligështimit të muskujve, dhembje apo ndjeshmëri.

Terapia me statina mund të rifillohet shtatë ditë pas dozës së fundit të acidit fusidik.

Në rrethana të jashtëzakonshme, ku është i nevojshëm acidi fusidik sistematik i prolonguar, p.sh. për trajtimin e infeksioneve të rënda, nevoja për bashkë-administrimin e Roswera dhe acidit fusidik duhet të shqyrtohet mbi bazën e çdo rasti dhe trajtimi duhet të kryhet me mbikëqyrje të ngushtë mjekësore.

Rosuvastatina nuk duhet përdorur te pacientët me gjendje akute të rëndë që të sjell në mendje miopatinë apo si paradispozitë për zhvillimin e dështimit renal të shkaktuar nga rabdomioliza (p.sh. sepsa, hipotensioni, operimi i madh, trauma, çrregullimet e rënda metabolike, enokrine dhe në elektrolite, apo sulmet e pakontrolluara).

Efektet në mëlçi

Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, rosuvastatina duhet përdorur me kujdes te pacientët që konsumojnë sasi të tepërta të alkoolit dhe/ose kanë të kaluar me sëmundje të mëlçisë.

Rekomandohet që analizat e funksionimit të mëlçisë të kryhen para dhe 3 muaj pas fillimit të trajtimit. Rosuvastatina duhet ndërprerë apo duhet të zvogëlohet doza nëse niveli i transaminazave në serum

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

është më i lartë se 3 herë kufiri i sipërm i nivelit normal. Shkalla e raportimit të ngjarjeve të rënda në mëlçi (kryesisht të ngritjes së niveleve të transaminazave në mëlçi) në përdorimin pas marketingut është më i lartë në dozën 40 mg.

Te pacientët me hiperkolesterolemi sekondare të shkaktuar nga hipotiroidizmi apo sindroma nefrotike, sëmundja kryesore duhet të trajtohet para fillimit të terapisë me rosuvastatin.

Raca

Studimet farmakokinetike tregojnë një rritje të ekspozimit të subjektet me origjinë Aziatike krahasuar me Kaukazianët (shiko seksionet 4.2, 4.3 dhe 5.2).

Inhibitorët e proteazës

Ekspozimi sistematik i rritur në rosuvastatinë është vërejtur te pacientët që marrin rosuvastatinë në të njëjtën kohë me inhibitorë të ndryshëm të proteazës në kombinim me ritonavir. Duhet marrë në konsideratë edhe përfitimi nga ulja e lipideve duke përdorur Roswera te pacientët me HIV që marrin inhibitorë të proteazës edhe potencialin për rritjen e përqendrimeve të rosuvastatinës në plazma kur fillohet apo ngritet doza e Roswera te pacientët e trajtuar me inhibitorë të proteazës. Përdorimi i njëkohshëm me disa inhibitorë të proteazës nuk rekomandohet përveç nëse rregullohet doza e Roswera (shiko seksionet 4.2 dhe 4.5).

Sëmundja interstiale e mushkërive

Raste të jashtëzakonshme të sëmundjes interstiale të mushkërive janë raportuar me disa statina, posaçërisht me terapi afatgjatë (shiko seksionin 4.8). Karakteristikat e shfaqura mund të përfshijnë dispnenë, kollitjen jo-produktive dhe përkeqësimin në shëndetin e përgjithshëm (lodhje, humbje e peshës dhe temperaturë). Nëse dyshohet që te pacienti është zhvilluar sëmundja interstiale e mushkërive, terapia me statinë duhet ndërprerë.

Diabeti melit

Disa dëshmi sugjerojnë që statinat si klasë rrisin glukozën në gjak dhe te disa pacientë, me rrezikshmëri të lartë për diabet në të ardhmen, mund të shkaktojnë një nivel të hiperglikemisë ku është e përshtatshme përkujdesja formale për diabet. Sidoqoftë, rreziku tejkalohet për nga rëndësia nga reduktimi i rrezikut vaskular me statina dhe prandaj nuk duhet të jetë arsye për ndërprerjen e trajtimit me statina. Pacientët me rrezikshmëri (me glukozë pa ngrënë 5,6 deri 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², trigliceride të rritura, hipertension) duhet të monitorohen si klinikisht ashtu edhe biokemikisht sipas udhëzimeve kombëtare.

Në studimin JUPITER, shpeshësia e përgjithshme e diabetit melit ishte 2,8% në grupin me rosuvastatin dhe 2,3% në grupin me placebo; diabeti është paraqitur kryesisht te pacientët me nivele të glukozës-pa ngrënë – prej 5,6 deri 6,9 mmol/l.

Popullata pediatrike

Vlerësimi i rritjes lineare (lartësisë), peshës, IMT (indeksi i masës trupore) dhe karakteristikat sekondare të pjekurisë seksuale përmes fazave Tanner te pacientët pediatrik të moshës 6 deri 17 vjeç që marrin rosuvastatin është i kufizuar në një periudhë prej dy vitesh. Pas dy viteve të trajtimit studimor, nuk është detektuar asnjë efekt në rritje, peshë, IMT apo pjekuri seksuale (shiko seksionin 5.1).

Në eksperimentet klinike me fëmijë dhe adoleshentë që marrin rosuvastatinë për 52 javë, ngritjet e CK-së >10xULN dhe simptomat në muskuj pas ushtrimeve apo aktivitetit fizik të ngritur, janë vërejtur më shpesh krahasuar me vërtetimet në eksperimentet klinike të rriturit (shiko seksionin 4.8).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Roswera përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të mos-tolerancës së galaktozës, deficitit të laktazës totale apo mal-absorbimit të glukozës-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Efektet e produkteve mjekësore të bashkë-administruara në rosuvastatin

Inhibitorët e proteinave transportuese

Rosuvastatina është substrat për disa proteina transportuese, duke përfshirë transportuesin marrës të mëlçisë OATP1B1 dhe transportuesit efluks BCRP. Administrimi i njëkohshëm i Roswera me produkte mjekësore që janë inhibitorë të këtyre proteinave transportuese mund të rezultojë në rritje të përqendrimeve të rosuvastatinës në plazma dhe në rritje të rrezikut nga miopatia (shiko seksionet 4.2, 4.4 dhe 4.5 Tabela 1).

Ciklosporina

Gjatë trajtimit të njëkohshëm me rosuvastatin dhe ciklosporin, vlerat e AUC-së së rosuvastatinës ishin mesatarisht 7 herë më të larta sesa ato të vërejtura te vullnetarët e shëndetshëm (shiko Tabelën 1). Roswera kundër-indikohet te pacientët që marrin ciklosporin (shiko seksionin 4.3). Administrimi i njëkohshëm nuk ka ndikuar në përqendrimet e ciklosporinës në plazma.

Inhibitorët e proteazës

Përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve të proteazës dhe rosuvastatinës mund të rrisë fuqishëm ekspozimin e rosuvastatinës (shiko Tabelën 1). Për shembull, në studimin farmakokinetik, bashkë-administrimi i 10 mg rosuvastatin dhe produktit të kombinimit të dy inhibitorëve të proteazës (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) vullnetarëve të shëndetshëm është lidhur me një rritje të përafërt prej tre fish për AUC-në e rosuvastatinës dhe shtatë fish për C_{max}-in. Përdorimi i njëkohshëm i Roswera dhe i disa kombinimeve të inhibitorëve të proteazës mund të merret në konsideratë pas shqyrtimit të kujdesshëm të dozës së Roswera bazuar në rritjen e pritur të ekspozimit të rosuvastatinës (shiko seksionet 4.2, 4.4 dhe 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozil dhe produktet tjera që ulin yndyrat

Përdorimi i njëkohshëm i rosuvastatin dhe gemfibrozil ka rezultat në rritje 2-fish në C_{max} dhe AUC-në e rosuvastatinës (shiko seksionin 4.4). Bazuar në të dhënat nga studimet specifike për ndërveprimin, nuk është i pritshëm ndonjë ndërveprim relevant farmakokinetik me fenofibrate; megjithatë, mund të paraqiten ndërveprimet farmakodinamike. Gemfibrozili, fenofibrati, fibratet tjera dhe dozat për uljen e yndyrave (më të larta apo të barabarta me 1 g/ditë) të niacinës (acidi nikotinik) rrisin rrezikun nga miopatia kur jepen njëkohësisht me inhibitorë të reduktazës HMG-CoA, me siguri për shkak se ato mund të shkaktojnë miopatinë kur jepen si të vetme. Dozat prej 30 mg dhe 40 mg kundërindikohen me përdorimin e njëkohshëm të fibratëve (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4). Këta pacientë gjithashtu duhet të fillojnë me dozën prej 5 mg.

Ezetimibe

Përdorimi i njëkohshëm i 10 mg rosuvastatin dhe 10 mg ezetimibe ka rezultuar në rritje 1,2-fish në AUC të rosuvastatinës te subjektet hiperkolesterolemike (Tabela 1). Sidoqoftë, ndërveprimi farmakodinamik, në aspektin e efekteve negative, ndërmjet Roswera dhe ezetimibe nuk mund të përjashtohet (shiko seksionin 4.4).

Antacidi

Dozimi i njëkohshëm i rosuvastatinës me suspension të antacidit që përmban hidroksid të aluminit dhe magnezit ka rezultuar në zvogëlimin e përqendrimit të rosuvastatinës në plazma me afërsisht 50%. Ky efekt është zvogëluar kur antacidi është dozuar 2 orë pas rosuvastatinës. Relevanca klinike për këtë ndërveprim nuk është studiuar.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Eritromicina

Përdorimi i njëkohshëm i rosuvastatinës dhe eritromicinës ka rezultuar në rënie prej 20% në AUC_(0-t) dhe rënie 30% në C_{max} të rosuvastatinës. Ky ndërveprim mund të jetë shkaktuar nga rritja e lëvizshmërisë së organeve të traktit gastrointestinal të shkaktuar nga eritromicina.

Enzimat e citokromit P450

Rezultatet nga studimet *in vitro* dhe *in vivo* tregojnë që rosuvastatina nuk është as inhibitor e as nxitës i isoenzimave të citokromit P450. Përveç kësaj, rosuvastatina është substrat i dobët për këto isoenzima. Prandaj nuk janë të pritshme ndërveprimet e barit që rezultojnë nga metabolizimi me ndërmjetësimin e citokromit P450. Nuk janë vërejtur ndërveprime me rëndësi klinike ndërmjet rosuvastatinës dhe cilit do prej flukonazolit (inhibitor i CYP2C9 dhe CYP3A4) apo ketokonazolit (inhibitor i CYP2A6 dhe CYP3A4).

Ndërveprimet që kërkojnë rregullimet e dozës së rosuvastatinës (shiko gjithashtu Tabelën 1)

Kur është e domosdoshme që të bashkë-administrohet Roswera me produkte tjera mjekësore që njihen se rrisin ekspozimin e rosuvastatinës, dozat e Roswera duhet të rregullohen. Të fillohet me dozën 5 mg Roswera në ditë nëse rritja e pritshme në ekspozim (AUC) është afërsisht 2 fish apo më e lartë. Doza maksimale ditore e Roswera duhet të rregullohet në mënyrë që ekspozimi i pritshëm i rosuvastatinës nuk do të tejkalojë atë të dozës prej 40 mg Roswera në ditë të marrë pa produkte mjekësore ndërvepruese, për shembull doza prej 20 mg Roswera me gemfibrozil (1,9-fish rritje), dhe doza prej 10 mg Roswera me kombinimin e atazanavir/ritonavir (3,1-fish rritje).

Tabela 1. Efekti i produkteve mjekësore të bashkë-administruara në ekspozimin e rosuvastatinës (AUC; të renditura sipas magnitudës në rënie) nga eksperimentet klinike të publikuara

Regjimi i dozës së barit ndërveprues	Regjimi i dozës së rosuvastatinës	Ndryshimi në AUC-në e rosuvastatinës*
Ciklosporinë 75 mg BID deri 200 mg BID, 6 muaj	10 mg OD, 10 ditë	7,1-fish ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dite	5 mg dozë e vetme	3,8-fish ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ditë	10 mg, dozë e vetme	3,1-fish ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 ditë	10 mg, dozë e vetme	2,8-fish ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dozë e vetme	2,7-fish ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 ditë	5 mg, dozë e vetme	2,6-fish ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 ditë	10 mg, dozë e vetme	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 dozë fillestare, pasuar me 75 mg në 24 orë	20 mg, dozë e vetme	2-fish ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ditë	80 mg, dozë e vetme	1,9-fish ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 ditë	10 mg, dozë e vetme	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, dozë e vetme	1,4-fish ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nuk është në dispozicion	1,4-fish ↑

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tabela 1. Efekti i produkteve mjekësore të bashkë-administruara në ekspozimin e rosuvastatinës (AUC; të renditura sipas magnitudës në rënie) nga eksperimentet klinike të publikuara

Regjimi i dozës së barit ndërveprues	Regjimi i dozës së rosuvastatinës	Ndryshimi në AUC-në e rosuvastatinës*
Itrakonazol 200 mg OD, 5 ditë	10 mg, dozë e vetme	1,4-fish ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 ditë	10 mg OD, 14 ditë	1,2-fish ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 ditë	10 mg, dozë e vetme	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ditë	40 mg, 7 ditë	↔
Silimarín 140 mg TID, 5 ditë	10 mg, dozë e vetme	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 ditë	10 mg, 7 ditë	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 ditë	20 mg, dozë e vetme	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 ditë	80 mg, dozë e vetme	↔
Fluconazole 200 mg OD, 11 ditë	80 mg, dozë e vetme	↔
Eritromicinë 500 mg QID, 7 ditë	80 mg, dozë e vetme	28% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 ditë	20 mg, dozë e vetme	47% ↓

** Të dhënat e dhëna si ndryshim x-fish paraqesin raportin e thjeshtë ndërmjet bashkë-administrimit dhe rosuvastatinës si e vetme. Të dhënat e ofruara si ndryshim i % paraqesin ndryshimin e përqindjes në krahasim me rosuvastatinën si të vetme.
Rritja është treguar me “↑”, pa ndryshim si “↔”, zvogëlimi si “↓”.
** Disa studime ndërveprimi janë kryer me doza të ndryshme të rosuvastatinës; tabela tregon raportin më domethënës.
OD = një herë në ditë, BID = dy herë në ditë, TID = tri herë në ditë, QID = katër herë në ditë

Efekti i rosuvastatinës në produktet mjekësore të bashkë-administruara

Antagonistët e vitaminës K

Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, fillimi i trajtimit apo titrimi i rritjes së dozimit të pacientët që njëkohësisht trajtohen me antagonistë të vitaminës K (p.sh. varfarina apo antikoagulantët tjerë kumarin) mund të rezultojë në rritje të Raportit të Normalizuar Ndërkombëtar (INR). Ndërprerja apo titrimi në doza më të ulëta të rosuvastatinës mund të rezultojë në rënie të INR-së. Në situata të tilla rekomandohet monitorimi i duhur i INR-së.

Kontraktivët oral / terapia për zëvendësimin e hormoneve (TZH)

Përdorimi i njëkohshëm i rosuvastatinës dhe një kontraktivë oral ka rezultuar në rritje të AUC të etinil estradiolit dhe të norgestrelit me 26% dhe 34%, respektivisht. Nivelet e rritura në plazma duhet të merren në konsideratë gjatë përzgjedhjes së dozave të kontraktivëve oral. Nuk ka të dhëna farmakokinetike në dispozicion për subjektet që njëkohësisht marrin rosuvastatin dhe TZH dhe në këtë mënyrë efekti i ngjashëm nuk mund të përjashtohet. Sidoqoftë, ky kombinim është përdorur në shkallë të gjerë të gratë në eksperimente klinike dhe është toleruar mirë.

Produktet tjera mjekësore

Digoksina: Bazuar në të dhënat nga studimet specifike për ndërveprimin, nuk pritet ndonjë ndërveprim klinikisht relevant me digoksinën.

Acidi fusidik: rreziku i miopatisë, duke përfshirë rabdomiolizën, mund të rritet nga administrimi i njëkohshëm i acidit fusidik sistematik me statina. Mekanizmi i këtij ndërveprimi (qoftë farmakodinamik apo farmakokinetik, apo të dyja) nuk është i njohur ende. Ka pasur raportime të rabdomiolizës (duke përfshirë disa fatalitete) te pacientët që marrin këtë kombinim.

Nëse trajtimi me acidi fusidik sistematik është i domosdoshëm, trajtimi me rosuvastatinë duhet të ndërpritet gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Shiko gjithashtu seksionin 4.4.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Popullata pediatrike

Studimet për ndërveprimin janë kryer vetëm te të rriturit. Shkalla e ndërveprimit në popullatën pediatrike nuk është e njohur.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqyerja me gji

Rosuvastatin kundërrindikohet në shtatzëni dhe gjatë ushqyerjes me gji (shiko seksionin 4.3).

Shtatzënia

Gratë me potencial për të bërë fëmijë duhet të përdorin masat e përshtatshme kontraceptive.

Ushqyerja me gji

Meqë kolesterolit dhe produktet tjera të biosintezës së kolesterolit janë thelbësore për zhvillimin e fetusit, rreziku potencial nga inhibimi i reduktazës HMG-CoA i tejkalon përparësitë e trajtimit gjatë shtatzënisë. Studimet me kafshë ofrojnë dëshmi të kufizuara për toksicitetin riprodaktiv (shiko seksionin 5.3). Nëse pacientja ngelet shtatzënë derisa është duke përdorur këtë produkt, trajtimi duhet ndërprerë menjëherë.

Rosuvastatina është ekskretuar në qumështin e minjve të mëdhenj. Nuk ekzistojnë të dhëna në lidhje me ekskretimin në qumësht te njerëzit (shiko seksionin 4.3).

Fertiliteti

Nuk ekzistojnë të dhëna.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Nuk janë kryer studime për të përcaktuar efektet e rosuvastatinës në zotësinë për të vozitur dhe për të përdorur makineritë. Sidoqoftë, bazuar në vetitë farmakodinamike, rosuvastatina nuk ka të ngjarë që të ndikojë në këtë zotësi. Gjatë vozitjes së automjeteve apo operimit të makinerive, duhet të kihet parasysh që gjatë trajtimit mund të paraqitet marramendje.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Ngjarjet negative të vërejtura me rosuvastatinë janë të përgjithësi të lehta dhe të përkohshme. Në eksperimentet klinike të kontrolluara, më pas se 4% e pacientëve të trajtuar me rosuvastatinë ishin tërhequr për shkak të efekteve negative.

Lista tabelare e reaksioneve negative

Bazuar në të dhënat nga studimet klinike dhe përvojën e gjerë pas marketingut, tabela në vijim paraqet profilin e reaksionit negativ për rosuvastatin. Reaksionet negative të listuara më poshtë janë klasifikuar bazuar në shpeshtësinë dhe klasën e sistemit të organeve.

Efektet e padëshirueshme që mund të paraqiten gjatë trajtimit me rosuvastatin janë klasifikuar në grupet në vijim të renditura sipas shpeshtësisë së paraqitjes:

- Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$);
- E zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$);
- E pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$);
- E rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$);
- Shumë e rrallë ($< 1/10,000$);

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Tabela 2. Reaksionet negative bazuar në të dhënat nga studimet klinike dhe përvoja pas marketingut

Klasa e sistemit të organeve	E zakonshme	E pazakonshme	E rrallë	Shumë e rrallë	Nuk dihet
Çrregullimet në sistemin e qarkullimit të gjakut dhe limfatic			Trombocitopenia		
Çrregullimet e sistemit imunitar			Reaksione hipersenzitiviteti, duke përfshirë angjioedemën		
Çrregullimet endokrine	Diabet mellit ¹				
Çrregullimet psikiatrike					Depresion
Çrregullimet e sistemit nervor	Dhembje koke Marramendje			Polineuropati Humbje e kujtesës	Neuropati periferike Çrregullime të gjumit (duke përfshirë insomninë dhe ankthet)
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale					Kollitje Dispnea
Çrregullimet gastrointestinale	Obstipacion Nauze Dhembje abdominale		Pankreatit		Diarre
Çrregullimet hepatobiliare			Transaminaza hepatike të rritura	Verdhëza Hepatiti	
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror		Prurit Skuqe Urtikarie			Sindroma Stevens-Johnson
Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhës	Mialgjia		Miopati (duke përfshirë miositin) Rabdomioliza Sindroma të ngjashme me Lupusin Ruptura e muskujve	Artralgjia	Miopati nekrotizuese e imuno-ndërmjetësuar Çrregullime të tendinës, nganjëherë të komplikuar me rupturë
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar				Hematuria	

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Klasa e sistemit të organeve	E zakonshme	E pazakonshme	E rrallë	Shumë e rrallë	Nuk dihet
Çrregullimet në sistemin riprodhues dhe çrregullime në gjinj				Ginaekomastia	
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të dhënies	Astenia				Edema

¹ Shpeshtësia do të varet nga prania apo mungesa e faktorëve të rrezikshmërisë (glukoza në gjak gjatë ditës pa ngrënie $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², trigliceridet e rritura, të kaluar me hipertension).

Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, incidenca e reaksioneve negative të barit priret të jetë e varur nga doza.

Efektet renale: Proteinuria, e detektuar përmes shkopthit testues dhe me origjinë kryesisht tubulare, është vërejtur te pacientët e trajtuar me rosuvastatin. Ndryshimet në proteinat në urinë nga asnjë apo nga sasia shumë e vogël në ++ apo më shumë të vërejtura në $<1\%$ të pacientëve gjatë një periudhe gjatë trajtimit me 10 dhe 20 mg, dhe në afërsisht 3% të pacientëve të trajtuar me 40 mg. Një rritje e vogël në ndryshim nga asnjë apo nga sasia shumë e vogël në + është vërejtur me dozën 20 mg. Në shumicën e rasteve, proteinuria zvogëlohet apo largohet në mënyrë spontane në terapi të vazhdueshme. Shqyrtimi i të dhënave nga eksperimentet klinike dhe përvoja pas marketingut deri më tani nuk ka identifikuar një lidhje shkaktare ndërmjet proteinurisë dhe sëmundjes renale akute apo progresive.

Hematuria është vërejtur te pacientët e trajtuar me rosuvastatin, por të dhënat nga eksperimentet klinike tregojnë që kjo paraqitet është në nivel të ulët.

Efektet në muskujt skeletorë: Efektet në muskujt skeletorë, p.sh. mialgja, miopatia (duke përfshirë miositin) dhe rrallëherë rabdomiolizën me ose pa dështim akut renal, janë raportuar te pacientët e trajtuar me rosuvastatin me të gjitha dozat e në veçanti me dozat >20 mg.

Rritja e niveleve të CK-së që lidhet me dozën është vërejtur te pacientët që marrin rosuvastatinë; shumica e rasteve ishin të lehta, asimptomatike dhe të përkohshme. Nëse nivelet e CK-së janë ngritur ($>5 \times \text{ULN}$), trajtimi duhet ndërprerë (shiko seksionin 4.4).

Efektet në mëlçi: Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, është vërejtur rritje e transaminazave në një numër të vogël të pacientëve që merrnin rosuvastatin; shumica e rasteve ishin të lehta, asimptomatike dhe të përkohshme.

Efektet e padëshirueshme në vijim janë raportuar me disa statina:

- keqfunksionimi seksual,
- Rastet e jashtëzakonshme të sëmundjes intersticiale të mushkërive, posaçërisht me terapi afatgjatë (shiko seksionin 4.4),

Shkalla e raportimit të rabdomiolizës, ngjarjeve të rënda renale dhe ngjarjeve të rënda hepatike (që kanë të bëjnë kryesisht me rritjen e transaminazave hepatike) janë më të larta me dozën 40 mg.

Popullata pediatrike: në eksperimentin klinik 52 javor, ngritjet e kreatinë kinazës $>10 \times \text{ULN}$ dhe simptomat në muskuj pas ushtrimeve apo rritjes së aktivitetit fizik ishin vërejtur më shpesh te fëmijët

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dhe adoleshentët sesa të të rriturit (shiko seksionin 4.4). Në aspektet tjera, profili i sigurisë së rosuvastatinës ishte i ngashëm të fëmijët dhe adoleshentët dhe të të rriturit.

Raportimi i reagimeve negative të dyshuara

Raportimi i reagimeve negative pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo reagimesh negative të dyshuara përmes sistemit kombëtar të raportimit: info@akppm.com.

4.9 Mbidozimi

Nuk ekziston trajtim specifik në rast të mbidozimit. Në rast të mbidozimit, pacienti duhet të trajtohet në mënyrë simptomatike dhe masat mbështetëse të fillohen sipas nevojës. Duhet të monitorohet funksioni i mëlçisë dhe nivelet e CK-së. Hemodializa nuk ka të ngjarë të jetë e dobishme.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: agjentë modifikues të yndyrave, inhibitorë të reduktazës HMG-CoA, kodi ATC: C10AA07.

Mekanizmi i veprimit

Rosuvastatinë është inhibitor selektiv dhe kompetitiv i reduktazës HMG-CoA reductase, enzimës limituese të shkallës që shndërron 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzimën A në mevalonat, pararendës i kolesterolit. Vendi kryesor i veprimit të rosuvastatinës është mëlçia, organi i shënjestruar për uljen e kolesterolit.

Rosuvastatina rritë numrin e receptorëve LDL hepatic në sipërfaqen qelizore, duke përmirësuar kështu marrjen dhe katabolizimin e LDL-ve dhe ajo inhibon sintezën hepaticë të VLDL-së, duke zvogëluar në këtë mënyrë numrin e përgjithshëm të grimcave VLDL dhe LDL.

Efektet farmakodinamike

Rosuvastatina redukton kolesterolin e ngritur LDL, kolesterolin e përgjithshëm dhe trigliceridet dhe rritë kolesterolin HDL. Ajo gjithashtu zbret ApoB, jo-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG dhe rritë ApoA-I (shiko Tabelën 3). Rosuvastatina gjithashtu zbret LDL-C/HDL-C, C/HDL-C e përgjithshëm dhe jo-HDL-C/HDL-C dhe raportet ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Reagimi në dozë të pacientët me hiperkolesterolemi primare (tipi IIa and IIb) (ndryshimi i përqindjes mesatare të rregulluar nga niveli bazë)

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

Efkti terapeutik arrihet brenda 1 jave pas fillimit të trajtimit dhe 90% e reagimit maksimal arrihet në 2 javë. Reagimi maksimal zakonisht arrihet në 4 javë dhe mbahet i tillë më pas.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Efikasiteti dhe siguria klinike

Rosuvastatina është efektive të të rriturit me hiperkolesterolemi, me ose pa hipertrigliceridemi, pavarësisht nga raca, gjinia apo mosha dhe të grupet e veçanta të popullatës si diabetikët, apo pacientët me hiperkolesterolemi familjare.

Nga të dhënat e grumbulluara të fazës III, rosuvastatina është treguar të jetë efektive në trajtimin e shumicës së pacientëve me hiperkolesterolemi të tipit IIa dhe IIb (niveli mesatar i nivelit bazë LDL-C: 4,8 mmol/l) deri në objektivat nga udhëzimet e njohura nga Shoqata Evropiane për Aterosklerozë (EAS; 1998); rreth 80% e pacientëve të trajtuar me 10 mg kanë arritur objektivat e EAS-së për nivelet për LDL-C (<3 mmol/l).

Në një studim të shkallës së madhe, 435 pacientëve me hiperkolesterolemi familjare heterozigote u është dhënë rosuvastatinë nga 20 mg deri në 80 mg në dizajn me titrim të përforcuar. Të gjitha dozat kanë shfaqur efekt të dobishëm në parametrat e yndyrave dhe në trajtimin deri në objektivat e synuar. Pas titrimit deri në dozën ditore prej 40 mg (12 javë trajtim), LDL-C ishte reduktuar me 53%. 33% e pacientëve kanë arritur nivelet sipas udhëzimeve të EAS-së për LDL-C (<3 mmol/l).

Në eksperimentin me etiketë të hapur, me titrim të përforcuar, 42 pacientë (duke përfshirë 8 pacientë pediatrik) me hiperkolesterolemi familjare homozigote janë vlerësuar për reagimin e tyre ndaj rosuvastatinës 20-40 mg. Në popullatën e përgjithshme, reduktimi i LDL-C mesatar ishte 22%.

Në studime klinike me numër të kufizuar të pacientëve, rosuvastatina është treguar se ka efikasitet të shtuar në uljen e triglicerideve kur përdoret në kombinim me fenofibrate dhe në rritjen e niveleve të HDL-C kur përdoret në kombinim me niacinë (shiko seksionin 4.4).

Në studimin klinik, në shumë qendra, dyfish të verbër, të kontrolluar me placebo (METEOR), 984 pacientë në moshën ndërmjet 45 e 70 vjeç dhe me rrezikshmëri të ulët nga sëmundjet koronare të zemrës (i definuar si rreziku i Framinghami <10% mbi 10 vjet), me LDL-C mesatar prej 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), por me aterosklerozë subklinike (të detektuara nga (Trashësia e Mediumit Karotid Intim - Carotid Intima Media Thickness – CIMT) ishin randomizuar me 40 mg rosuvastatinë një herë në ditë apo placebo për 2 vite. Rosuvastatina ka ngadalësuar konsiderueshëm shkallën e progresionit të CIMT maksimal për 12 vende karotide të arteries krahasuar me placebo me -0,0145 mm/vit [95% intervali i besueshmërisë: -0,0196 deri -0,0093; p<0,0001], Ndryshimi nga niveli bazë ishte -0,0014 mm/vit (-0,12%/vit (jo i konsiderueshëm)) për rosuvastatin krahasuar me progresionin prej +0,0131 mm/vit (1,12%/vit (p<0,0001)) për placebo. Nuk është demonstruar ende asnjë korrelacion i drejtpërdrejt ndërmjet rënies së CIMT dhe rrezikut nga ngjarjet kardiovaskulare. Grupi i njerëzve të studiuar në METEOR është me rrezikshmëri të ulët për sëmundje koronare të zemrës dhe nuk paraqet popullatën e shënjestruar për rosuvastatinë 40 mg. Doza prej 40 mg duhet të përsëritet vetëm pacientëve me hiperkolesterolemi të rëndë me rrezikshmëri të lartë kardiovaskulare (shiko seksionin 4.2).

Në Arsytimin për Përdorimin e Statinave në Parandalimin Primar: në studimin për Eksperimentimin Intervenes për Vlerësimin e Rosuvastatinës (JUPITER), efekti i rosuvastatinës në paraqitjen e ngjarjeve të mëdha të sëmundjeve aterosklerotike kardiovaskulare të zemrës është vlerësuar te 17,802 meshkuj (≥50 vjeç) dhe femra (≥60 vjeç).

Pjesëmarrësit në studim ishin randomizuar duke iu caktuar placebo (n=8,901) apo rosuvastatin 20 mg një herë në ditë (n=8,901) dhe janë përcjellë për një kohëzgjatje mesatare prej 2 viteve.

Përqendrimi i kolesterolit LDL ishte reduktuar me 45% (p<0,001) në grupin me rosuvastatin krahasuar me grupin me placebo.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në analizën post-hoc të pacientëve të nëngrupit me rrezikshmëri të lartë me rezultat të nivelit bazë të rrezikut Framingham > 20% (1558 pacientë) kishte reduktim statistikisht të konsiderueshëm në pikën fundore të kombinuar të vdekjes kardiovaskulare, sulmit dhe infarkt miokardial ($p=0,028$) në trajtimin me rosuvastatin krahasuar me placebo. Reduktimi i rrezikut absolut në shkallën e ngjarjeve për 1000 pacientë-vite ishte 8,8. Vdekshmëria e përgjithshme nuk kishte ndryshuar në këtë grup me rrezikshmëri të lartë ($p=0,193$). Në analizën post-hoc të nëngrupit me rrezikshmëri të lartë të pacientëve (gjithsej 9,302 pacientë) me REZULTST të rrezikshmërisë të nivelit bazë $\geq 5\%$ (të ekstrapoluar për të përfshirë pacientët mbi 65 vjeç) kishte reduktim statistikisht të konsiderueshëm në pikën fundore të kombinuar të vdekjes kardiovaskulare, sulmit dhe infarkt miokardial ($p=0,0003$) në trajtimin me rosuvastatin krahasuar me placebo. Reduktimi i rrezikut absolut në shkallën e ngjarjeve ishte 5,1 për 1000 pacientë-vite. Vdekshmëria e përgjithshme nuk kishte ndryshuar në këtë grup me rrezikshmëri të lartë ($p=0,076$).

Në eksperimentin JUPITER ishin 6,6% të pacientëve me rosuvastatin dhe 6,2% me placebo të cilët ndërprenë përdorimin e barit për studim për shkak të ngjarjeve negative. Ngjarjet negative më të zakonshme që çuan në ndërprerjen e trajtimit ishin: mialgjia (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), dhimbja abdominale (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) dhe skuqja (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Ngjarjet negative më të zakonshme me shkallë më të madhe apo të barabartë me atë të placebo ishin infeksionet e traktit urinar (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringiti (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), dhimbja e shpinës (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) dhe mialgjia (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

Popullata pediatrike

Në studimin 12 javor, të randomizuar, dyfish të verbër, në shumë qendra, të kontrolluar me placebo ($n=176$, 97 meshkuj dhe 79 femra) të pasuar me fazën 40 javore të titrimit të dozës së rosuvastatinës, me etiketë të hapur ($n=173$, 96 meshkuj dhe 77 femra), pacientët e moshë 10–17 vjeçare (faza Tanner II–V, femrat së paku 1 vit pas paraqitjes së ciklit të parë menstrual) me hiperkolesterolemi familjare heterozigote morrën rosuvastatin 5, 10 apo 20 mg apo placebo çdo ditë për 12 javë dhe më pas të gjithë morrën rosuvastatinë çdo ditë për 40 javë. Në fillim të studimit, afërsisht 30% e pacientëve ishin 10–13 vjeçar dhe afërsisht 17%, 18%, 40% dhe 25% ishin në fazë Tanner II, III, IV dhe V, respektivisht.

LDL-C ishte reduktuar 38,3%, 44,6% dhe 50,0% nga rosuvastatina 5, 10 dhe 20 mg, respektivisht, krahasuar me 0,7% për placebon.

Në fund të 40 javëve, titrimin me etiketë të hapur deri në objektivë, me dozim deri në maksimumin prej 20 mg në ditë, 70 nga 173 pacientët (40,5%) kishin arritur objektivin për LDL-C prej më pak se 2,8 mmol/l.

Pas 52 javësh të trajtimit studimor, nuk është detektuar asnjë efekt në rritje, peshë, IMT (MBI) apo pjekuri seksuale (shiko seksionin 4.4). Ky eksperiment ($n=176$) nuk ka qenë i përshtatshëm për krahasim të ngjarjeve të rralla negative të barit.

Rosuvastatin është studiuar gjithashtu në studimin 2 vjeçar me etiketë të hapur, me titrim deri në objektivë, me 198 fëmijë me hiperkolesterolemi familjare heterozigote të moshë 6 deri 17 vjeç (88 meshkuj dhe 110 femra, faza Tanner <II-V). Doza fillestare për të gjithë pacientët ishte 5 mg rosuvastatin një herë në ditë. Pacientët e moshës 6 deri 9 vite ($n=64$) kanë mundur të titrohen deri në dozën maksimale prej 10 mg një herë në ditë dhe pacientët e moshës 10 deri 17 vjet ($n=134$) deri në dozën maksimale prej 20 mg një herë në ditë.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pas 24 muajve trajtim me rosuvastatinë, reduktimi i përqindjes mesatare të LS-së nga vlera e nivelit bazë në LDL-C ishte -43% (niveli bazë: 236 mg/dl, muaji 24: 133 mg/dl). Për secilën grupmoshë, reduktimet e përqindjes mesatare të LS-së nga vlerat e nivelit bazë të LDL-C ishin -43% (niveli bazë: 234 mg/dl, muaji 24: 124 mg/dl), -45% (niveli bazë: 234 mg/dl, muaji 24: 124 mg/dl), dhe -35% (niveli bazë: 241 mg/dl, muaji 24: 153 mg/dl) në grupmoshat 6 deri <10, 10 deri <14 dhe 14 to <18, respektivisht.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg dhe 20 mg gjithashtu arriti ndryshime mesatare statistikisht të konsiderueshme nga niveli bazë për variablat sekondare në vijim të yndyrave dhe lipoproteinave: HDL-C, TC, jo-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, jo-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Këto ndryshime ishin secila në drejtim të reagimeve të përmirësimit të yndyrave dhe ishin mbajtur për mbi 2 vite.

Nuk janë vërejtur efekte në rritje, peshë, IMT apo pjekuri seksuale pas 24 muajve trajtim (shiko seksionin 4.4).

Rosuvastatina është studiuar në një studim të randomizuar, dy fish të verbër, të kontrolluar placebo, shumëcentrike, cross-over studim me 20 mg në ditë në krahasim me placebo te 14 fëmijët dhe adoleshentët (të moshës prej 6 deri 17 vjet) me hiperkolesterolemi homozigote familjare. Studimi ka përfshirë një fazë aktive 4-javore të dietës gjatë së cilës pacientët e trajtuar me rosuvastatin 10 mg, cross-over faza e cila është përbërë prej periudhës 6-javore të trajtimit me rosuvastatin prej 20 mg së cilës i ka parprirë ose është përcjellur me periudhë 6-javore placebo të trajtimit dhe faza 12-javore e mirëmbajtjes gjatë së cilës të gjithë pacientët janë trajtuar me rosuvastatin 20 mg. Pacientët të cilët kanë hyrë në studio për terapinë me ezetimib ose aferezë kanë vazhduar trajtimin gjatë gjithë kohëzgjatjes së studimit.

Është vënë re zvogëlimi statistikisht i rëndësishëm ($p = 0,005$) LDL-C (22,3%, 85,4 mg / dL ose 2,2 mmol / L) pas 6 javëve të trajtimit me rosuvastatin prej 20 mg në krahasim me placebo. Janë vënë re zvogëlime statistikisht të rëndësishme Total-C (20,1%, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9%, $p = 0,003$) dhe ApoB (17,1%, $p = 0,024$). Zvogëlimet gjithashtu janë vënë re në TG, LDL-C / HDL-C, Total-C / HDL-C, nonHDL-C / HDL-C dhe ApoB / ApoA-1 pas 6 javëve të trajtimit me rosuvastatin në krahasim me placebo prej 20 mg. Zvogëlimi i LDL-C pas 6 javëve të trajtimit me rosuvastatin 20 mg pas 6 javëve të trajtimit me placebo të mbajtur gjatë 12 javëve të terapisë së vazhdueshme. Një pacient ka pasur zvogëlim shtesë LDL-C (8,0%), Total -C (6,7%) dhe jo-HDL-C (7,4%) pas 6 javëve të trajtimit me 40 mg pas rritjes së titrimit.

Gjatë trajtimit të hapur të zgjatur te 9 pacientë me 20 mg rosuvastatin deri në 90 javë, zvogëlimi i LDL-C është mbajtur në një gamë prej -12,1% deri -21,3%.

Në vlerësimin e 7 fëmijëve dhe adoleshentëve (të moshës prej 8 deri 17 vjet) nga studimi i hapur rreth titrimit të fuqisë me hiperkolesterolemi homozigote familjare (shihni lartë), përqindja e zvogëlimit LDL-C (21,0%), Total-C (19,2%) i ne-HDL-C (21,0%) nga vlera fillestare pas 6 javëve të trajtimit me rosuvastatin prej 20 mg ka qenë në përputhje me atë të vënë re në studimin e lartëpërmendur te fëmijët dhe adoleshentët me hiperkolesterolemi familjare.

Agjencia Evropiane për Barëra ka hequr obligimin për dorëzimin e rezultateve të studimeve me rosuvastatin me të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në trajtimin e hiperkolesterolemisë familjare homozigote, dislipidemisë primare të kombinuar (të përzier) dhe në parandalim të ngjarjeve kardiovaskulare (shiko seksionin 4.2 për informata lidhur me përdorimin te fëmijët).

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përqendrimet maksimale të rosuvastatinës në plazma arrihen afërsisht 5 orë pas administrimit oral. Biodisponueshmëria absolute është afërsisht 20%.

Shpërndarja

Rosuvastatin përthithet kryesisht nga mëlçia, që është vendi kryesor i sintezës dhe klirensit të kolesterolit LDL. Vëllimi i shpërndarjes së rosuvastatinës është afërsisht 134 l. Afërsisht 90% e rosuvastatinës lidhet me proteinat në plazma, kryesisht me albuminë.

Biotransformimi

Rosuvastatin i nënshtrohet metabolizimit të kufizuar (afërsisht 10%). Studimet *in vitro* për metabolizimin duke përdorur hepatocite njerëzore tregojnë që rosuvastatina është substrat i dobët për metabolizimin e bazuar në citokromin P450. CYP2C9 ishte insoenzima kryesore e përfshirë, me 2C19, 3A4 dhe 2D6 të përfshirë në një shkallë më të ulët. Metabolitët kryesorë të identifikuar janë metabolitet N-desmetil dhe lakton. Metaboliti N-desmetil është afërsisht 50% më pak aktiv sesa rosuvastatina, ndërsa forma si lakton konsiderohet klinikisht joaktiv. Rosuvastatina ka të bëjë me më shumë se 90% të aktivitetit inhibitor të reduktazës qarkulluese HMG-CoA.

Ekskretimi

Afërsisht 90% e dozës së rosuvastatinës ekskretohet e pandryshuar në jashtëqitje (të përbërë nga substanca aktive e absorbuar dhe e pa-absorbuar) dhe pjesa e mbetur ekskretohet në urinë. Afërsisht 5% ekskretohet e pandryshuar në urinë. Gjysmë-jeta e eliminimit nga plazma është afërsisht 19 orë. Gjysmë-jeta e eliminimit nuk rritet me doza më të larta. Pastrimi mesatar nga plazma është afërsisht 50 litra/orë (koeficienti i variacionit 21,7%). Sikur me inhibitorët tjerë të reduktazës HMG-CoA, përthithja hepatic e rosuvastatinës përfshinë transportuesit në membranë OATP-C. Ky transportues është i rëndësishëm në eliminimin hepatic të rosuvastatinës.

Lineariteti/jo-lineariteti

Ekspozimi sistematik i rosuvastatinës rritet në proporcion me dozën. Nuk ka ndryshime në parametrat farmakokinetik pas dozës së shumëfishtë.

Grupet e veçanta të popullatës

Mosha dhe gjinia

Nuk ka efekt klinikisht relevant të moshës apo gjinisë në farmakokinetikën e rosuvastatinës. Ekspozimi tek fëmijët dhe adoleshentët me hiperkolesterolemi heterozigote familiare duket se është e ngjashme ose më e ulët se sa te pacientët e rritur me dislipidemi (shihni „Popullata pediatrike“ në vazhdim).

Raca

Studimet farmakokinetike tregojnë një rritje afërsisht 2 fish në AUC-në dhe C_{max} mesatar në subjektet Aziatike (Japonez, Kinez, Filipinas, Vietnamez dhe Korean) krahasuar me Kaukazianët; Indianët aziatik tregojnë rritje 1,3 fish të AUC-së dhe C_{max} mesatar. Analiza farmakokinetike e popullatës nuk ka zbuluar dallime klinikisht relevante në farmakokinetikë ndërmjet Kaukazianëve dhe grupeve me ngjyrë të zezë.

Insuficienca renale

Në një studim me pacientë me shkallë të ndryshme të dëmtimit renal, sëmundja e lehtë deri në të mesme renale nuk kishte ndikim në përqendrimet e rosuvastatinës në plazma apo të metabolitit N-desmetil. Pacientët me dëmtim të rëndë ($CrCl < 30$ ml/min apo 0,5 ml/s) kishin rritje 3 fish në përqendrimet e rosuvastatinës në plazma dhe rritje 9 fish të përqendrimit të metabolitit N-desmetil krahasuar me vullnetarët e shëndetshëm. Përqendrimet e gjendjes së qëndrueshme në plazma të rosuvastatinës te pacientët që i nënshtrohen hemodializës ishin afërsisht 50% më të mëdha krahasuar me vullnetarët e shëndetshëm.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Insuficiencia hepatiche

Në një studim me pacientë me shkallë të ndryshme të dëmtimit hepatic nuk kishte dëshmi të ekspozimit të rritur të rosuvastatinës në subjektet me rezultate të Child-Pugh prej 7 apo më të ulët. Sidoqoftë, dy pacientë me rezultate Child-Pugh prej 8 dhe 9 kanë treguar një rritje në ekspozimet sistematike prej së paku 2 fish krahasuar me pacientët me rezultate më të ulëta Child-Pugh. Nuk ka përvojë me pacientë me rezultate të Child-Pugh mbi 9.

Polimorfizmi gjenetik

Natyrë e inhibitorëve të reduktazës HMG-CoA, duke përfshirë rosuvastatinën, përfshinë proteinat transportuese OATP1B1 dhe BCRP. Te pacientët me SLCO1B1 (OATP1B1) dhe/ose ABCG2 (BCRP) polimorfizëm gjenetik ekziston rreziku i rritjes së ekspozimit të rosuvastatinës. Polimorfizmat individual të SLCO1B1 c.521CC dhe ABCG2 c.421AA lidhen me ekspozimin më të lartë të rosuvastatinës (AUC) krahasuar me gjenotipet SLCO1B1 c.521TT apo ABCG2 c.421CC. Ky gjenotip specifik nuk është vërtetuar në praktikën klinike, por për pacientët që dihet se kanë këto tipa të polimorfizmave, rekomandohet dozë më e ulët ditore e Roswera.

Popullata pediatrike

Dy studime farmakokinetike me rosuvastatin (të dhëna si tableta) me pacientë pediatrik me hiperkolesterolemi familjare heterozigote të moshë 10–17 apo 6–17 vjeç (gjithsej 214 pacientë) kanë demonstruar që ekspozimi te pacientët pediatrik duket i krahasueshëm apo më i ulët sesa ai te pacientët e rritur. Ekspozimi i rosuvastatinës ishte i parashikueshëm sa i përket dozës dhe kohës gjatë periudhës 2 vjeçare.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Të dhënat para-klinike nuk kanë zbuluar rrezik të veçantë për njerëzit bazuar në studimet tradicionale të farmakologjisë së sigurisë, gjenotoksicitetit dhe potencialit karcinogjenik. Analizat specifike për efektet në hERG nuk janë vlerësuar. Reaksionet negative që nuk janë vërejtur në studime klinike, por janë vërejtur në kafshë në nivele të ekspozimit të ngjashme me nivelet e ekspozimit klinik ishin si në vijim: në studimet e toksicitetit me dozë të përsëritur janë vërejtur ndryshime histopatologjike në mëlçi (me siguri për shkak veprimet farmakologjik të rosuvastatinës), te minjtë, minjtë e mëdhenj dhe në shkallë më të vogël me efektet në fshikëzën e tëmthit të qentë, por jo te majmunët. Përveç kësaj, toksiciteti testikular ishte vërejtur te majmunët dhe qentë në dozime më të larta. Toksiciteti riprodaktiv ishte evident te minjtë e mëdhenj, me madhësi të reduktuar të pjellës, peshës së pjellës dhe mbijetesës së pasardhësve të vërejtur me doza toksike për nënën, ku ekspozimet sistematike ishin disa herë mbi nivelin e ekspozimit terapeutik.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e excipientëve

Bërthama e tabletës:

Laktozë

Celulozë, mikrokristaline (E460)

Krospovidon (E1202)

Stearat magnezi (E470b)

Silicium, dioksid koloidal anhidër (E551)

Film mbështjellësi:

Laktozë monohidrat

Dioksid titani (E171)

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Makrogol 6000
Kopolimer i butiluar i metakrilatit bazik

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërinë në raft

3 vite

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Ruajeni në paketim original të mbrojtur nga drita.
Nuk kërkohen kushte të veçanta të temperaturës për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Blister (blister i perforuar OPA/Alu/PVC-Alu): 28 film tableta të mbështjellura, në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta për hedhje.
Çfarëdo produkti i pashfrytëzuar mjekësor apo material i mbetur duhet të hedhet në pajtueshmëri me kërkesat vendore.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

Film tableta të mbështjellura 5 mg: RMA 1128/17/07/2017
Film tableta të mbështjellura 10 mg: RMA 1129/17/07/2017
Film tableta të mbështjellura 15 mg: RMA 1304/18/07/2018
Film tableta të mbështjellura 20 mg: RMA 1130/17/07/2017
Film tableta të mbështjellura 30 mg: RMA 1305/18/07/2018
Film tableta të mbështjellura 40 mg: RMA 1131/17/07/2017

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Roswera 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg film tableta të mbështjellura:
Data e autorizimit të parë: 09/07/2012
Data e vazhdimi të fundit: 17/07/2017

Roswera 15 mg, 30 mg film tableta të mbështjellura:
Data e autorizimit të parë: 17/07/2013
Data e vazhdimi të fundit: 18/07/2018

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

10/2022.