

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Росустар, 10 мг, 20 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Розувастатин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 10 мг, 20 мг розувастатин (кальций розувастатині түрінде).

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар - лактоза моногидраты.

Қосымша заттардың толық тізімін б.1. тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Сипаттамасы:

Қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған, дөңгелек пішінді, екі жақ беті дөңес, бір жақ бетінде “RS 10” өрнегі бар және басқа жақ беті тегіс таблеткалар (10 мг дозасы үшін).

Қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған, дөңгелек пішінді, екі жақ беті дөңес, бір жақ бетінде “RS 20” өрнегі бар және басқа жақ беті тегіс таблеткалар (20 мг дозасы үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Гиперхолестеринемияны емдеу

Бастапқы гиперхолестеринемиясы бар (IIa түрі, гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемияны қоса алғанда) немесе аралас дислипидемиясы (IIb түрі) бар ересектерде, жасөспірімдер мен 6 жастағы және одан жоғары балаларда диета және басқа да дәрі-дәрмектік емес әдістер (мысалы, дене жүктемесі, дене салмағының төмендеуі) тиісті жауапты қамтамасыз етпеген кезде диетаға қосымша ретінде.

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 6 жастағы және одан үлкен жастағы ересектерге, жасөспірімдер мен балаларға диетаға қосымша ретінде және қан плазмасындағы липидтердің деңгейін төмендетуге бағытталған емдеудің басқа да әдістеріне (мысалы, тығыздығы төмен липопротеиндердің аферезі) немесе мұндай әдістерді пайдалану мүмкіндігі болмаған жағдайда.

Жүрек-қантамырлар асқынуының алдын алу

Басқа қауіп факторларын түзету аясында қосымша шара ретінде бірінші жүрек-қантамырлық асқынудың даму қаупі жоғары пациенттердің жүрек-қантамырдың ауыр асқынуларының алдын алу.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Гиперхолестеринемияны емдеу

Ұсынылған бастапқы дозасы бұрын статиндерді қабылдамаған пациенттер үшін де, сондай-ақ 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазаның (ГМГ-КоА-редуктаза) басқа тежегішімен жүргізілетін терапияға ауысқан пациенттер үшін де тәулігіне 1 рет розувастатинді ішке 5 немесе 10 мг құрайды. Бастапқы дозасын таңдау кезінде әрбір пациентте жеке-жеке қан плазмасындағы холестерин деңгейін, жүрек-қантамыр асқынуларының қаупін, сондай-ақ жағымсыз реакциялардың ықтимал туындау қаупін ескеру қажет. Қажет болған жағдайда розувастатиннің дозасы 4 аптадан кейін екі есе арттырылуы мүмкін. Дәрілік затты 40 мг дозада пайдаланған кезде жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар неғұрлым төмен дозада қолданғаннан гөрі жиі тіркелген. Сондықтан розувастатинді 40 мг ең жоғары дозада пайдалану туралы

мәселені тек ауыр гиперхолестеринемиясы және жүрек-қантамыр асқынуларының даму қаупі жоғары (атап айтқанда, отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде) пациенттерде, дәрілік затты 20 мг дозада қолданғанда емдеу мақсатына қол жеткізілмегендерде ғана қарастыру керек, бұл ретте пациенттерге тұрақты мониторинг жүргізу қажет. Розувастатинмен 40 мг дозадан емдеудің басында пациенттерді дәрігерлік бақылауды қамтамасыз ету ұсынылады.

Жүрек-қантамырлар асқынуының алдын алу

Клиникалық зерттеуде жүрек-қантамыр асқынуларының туындау қаупін төмендету үшін розувастатинді тәулігіне 20 мг дозада қолданған.

Балалар

Балалардың Росустар препаратымен емін тек мамандар ғана жүргізуі керек.

6 жастан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (Таннер сатысы < II-V)

Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия

Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдерде бастапқы дозасы әдетте тәулігіне 5 мг розувастатинді құрайды.

- Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 6 жастан 9 жасқа дейінгі балалардағы дозалық диапазоны, әдетте, тәулігіне 1 рет розувастатинді ішке 5-10 мг құрайды. Дәрілік затты 10 мг-нан астам дозадан қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі пациенттерің осы жас тобында зерттелмеген.

- 10-17 жас аралығындағы гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалардағы дозалық диапазоны, әдетте, тәулігіне 1 рет розувастатинді ішке 5-20 мг құрайды. Дәрілік затты 20 мг-нан астам дозадан қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі пациенттерің осы жас тобында зерттелмеген.

Балалардағы препараттың дозасын тиісті ұсынымдарды ескере отырып, емнің жағуына және жауабына байланысты жекелей таңдау қажет. Росустар препаратымен емдеу басталғанға дейін балалар мен жасөспірімдер ем курсы кезінде сақталуы қажет холестерин мөлшері төмен стандартты диетаға ауыстырылуы керек.

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 6 жастан 17 жасқа дейінгі балалардағы ұсынылған ең жоғары дозасы тәулігіне 1 рет 20 мг розувастатинді құрайды.

Ұсынылған бастапқы дозасы жасына, дене салмағына және статиндермен алдыңғы емдеуге байланысты тәулігіне 1 рет 5-10 мг құрайды. Балаларға 20 мг розувастатиннің ең жоғары дозасын пайдалана отырып емді тиісті ұсынымдарды ескере отырып, жеке төзімділікті және емдеуге жауапты назарға ала отырып жүргізу қажет. Росустар препаратымен емдеу басталғанға дейін балалар мен жасөспірімдер ем курсы кезінде сақталуы қажет холестерин мөлшері төмен стандартты диетаға ауыстырылуы керек.

Розувастатинді 20 мг-нан ерекшеленетін дозаларда қолдану тәжірибесі осы жастағы пациенттер тобында шектеулі.

Балаларға 40 мг Росустар препаратын пайдалануға болмайды.

6 жастан кіші балалар

Розувастатинді 6 жастан кіші балаларға қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген, сондықтан Росустар препаратын 6 жастан кіші балаларға пайдалану ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттерге қолдану

70 жастан асқан пациенттерге ұсынылатын бастапқы дозасы 5 мг розувастатинді құрайды; жасына байланысты дәрілік заттың дозасын түзету талап етілмейді.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдану

Бүйрек функциясының ауырлық дәржесі жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерге препарат дозасын түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясының ауырлық дәржесі орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі кемінде 60 мл/мин) ұсынылған бастапқы дозасы 5 мг розувастатинді құрайды; мұндай пациенттерге дәрілік затты 40 мг дозада пайдалануға болмайды. Росустар препаратын кез келген дозада

қолдану бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерге қолдану

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы өзгерген жоқ (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7 балл немесе одан аз), не жоғарылаған (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 8 және 9 балл). Бауыр функциясы бұзылған пациенттердің (Чайлд-Пью балл шкаласы бойынша 8 және 9 балл) бүйрек функциясын бағалау қажет. Бауыр функциясы бұзылған (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 балдан жоғары) пациенттерге дәрілік затты пайдалану тәжірибесі жоқ. Белсенді фазадағы бауыр аурулары бар пациенттерге Росустар препаратын қолдануға болмайды.

Нәсілдік тегі

Азиялық текті субъектілерде розувастатиннің қан плазмасындағы жоғарырақ концентрациясы байқалды, сондықтан азиялық текті пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы дозасы 5 мг құрайды; розувастатинді 40 мг дозада қолдану мұндай пациенттерге қарсы көрсетілімді.

Генетикалық полиморфизм

Қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылауына себепші болатын генетикалық полиморфизмнің белгілі бір нұсқалары белгілі, генетикалық полиморфизмнің осындай нұсқалары бар пациенттерге розувастатинді ең төмен тәуліктік дозада пайдалану ұсынылады.

Миопатияның дамуына бейім факторлары бар пациенттерге қолдану

Миопатияның дамуына бейім факторлары бар пациенттерде ұсынылатын бастапқы дозасы 5 мг розувастатинді құрайды; дәрілік затты 40 мг дозада қолдану олардың кейбіріне қолдануға болмайды.

Қатарлас терапия

Розувастатин түрлі тасымалдаушы ақуыздарының субстраты болып табылады (мысалы, 1b1 (OATP1B1) типті органикалық аниондарды тасымалдаушы ақуыз және сүт безі обырының резистенттілік ақуыздары (BCRP)). Миопатияның даму қаупі (рабдомиолизді қоса алғанда) розувастатинді осы тасымалдаушы ақуыздармен (мысалы, циклоспорин және ритонавирдің атазанавирмен, лопинавирмен және/немесе типранавирмен біріктірілуін қоса алғанда, протеазаның кейбір тежегіштері) өзара әрекеттесу нәтижесінде қан плазмасындағы концентрациясын арттыра алатын кейбір дәрілік заттармен бір мезгілде қолданғанда артады. Мұндай мүмкіндік болған жағдайларда баламалы дәрілік заттарды пайдалану керек, сондай-ақ қажет болған жағдайда Росустар препаратымен емдеуді уақытша тоқтату туралы мәселені қарастыру керек. Жоғарыда көрсетілген дәрілік заттарды Росустар препаратымен бір мезгілде қолданбауға мүмкіндік болмаған жағдайда, біріктірілген емнің артықшылықтары мен қауіптерін мұқият бағалау және розувастатин дозасын түзету туралы мәселені қарастыру қажет.

Қолдану тәсілі

Росустар препаратымен емдеу басталғанға дейін пациент ем курсы кезінде сақталуы қажет холестерин мөлшері төмен стандартты диетаға ауыстырылуы тиіс.

Препараттың дозасын ем мақсатына және пациенттің емге жауап беруіне сәйкес тиісті ағымдағы ұсынымдарды ескере отырып жеке таңдау қажет.

Росустар препаратын ішке қабылдайды. Препараты тамақтану уақытына қарамастан тәуліктің кез келген уақытында қабылдауға болады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- розувастатинге немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;

- қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейінің этиологиясы белгісіз тұрақты жоғарылауын және қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейінің қалыпты мәндердің

жоғарғы шегінен (ҚМЖШ) 3 есе асатын кез келген жоғарылауын қоса алғанда, белсенді фазадағы ауыр ауруы;

- бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі кемінде 30 мл/мин);
- миопатия;
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир біріктірілімін бір мезгілде қолдану (4.5-бөлімді қараңыз);
- циклоспоринді бір мезгілде қолдану;
- жүктілік және лактация кезеңі.

Росустар препаратын контрацепцияның сенімді әдістерін пайдаланбайтын бала туатын жастағы әйелдерге қолдануға болмайды.

Розувастатинді 40 мг дозада пайдалану миопатияның/рабдомиолиздің дамуына бейім факторлары бар пациенттерге қолдануға болмайды; мұндай факторларға келесілер жатады:

- бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі орташа жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі кемінде 60 мл / мин);
- гипотиреоз;
- анамнезінде бұлшықеттің тұқым қуалайтын аурулары, соның ішінде отбасылық анамнезінде;
- ГМГ-КоА-редуктазаның немесе фибраттардың басқа тежегіштерін қолданумен байланысты анамнезіндегі бұлшықет тініне уытты әсер етуі;
- алкогольге тәуелділік;
- қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясы артуы мүмкін жағдайлар;
- азиялық текті пациенттер;
- фибраттарды бір мезгілде қолдану.

Ақпаратты 4.4, 4.5 және 5.2 бөлімдерде қараңыз.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Бүйрекке әсері

Негізінен шығу тегі болған өзекшелік протеинурия (тест-жолақтарды пайдалана отырып жасалған талдау) розувастатиннің неғұрлым жоғары дозасын, атап айтқанда, 40 мг қабылдаған пациенттерде байқалды және көп жағдайларда транзиторлық немесе кезеңдік сипатта болды. Протеинурия бүйрек функциясының жедел немесе үдемелі бұзылуының прогрессиялық факторы болып табылмайтыны анықталды. Постмаркетингтік кезеңде бүйрек тарапынан ауыр асқынулар розувастатинді 40 мг дозада пайдалану кезінде жиі байқалды. Дәрілік затты 40 мг дозада қабылдайтын пациенттерді тұрақты мониторингілеу кезінде бүйрек функциясын бағалау керек.

Қаңқа бұлшықет тініне әсері

Розувастатин қабылдаған пациенттерде, әсіресе 20 мг-нан астам дозаларда қаңқа бұлшықеті тарапынан реакциялар байқалды, мысалы, миалгия, миопатия және сирек рабдомиолиз. Өте сирек жағдайларда эзетимибті ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерімен біріктіріп қолданғанда рабдомиолиз туралы хабарланған. Дәрілік заттардың фармакодинамикалық өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайтындықтан, розувастатинді эзетимибпен біріктіріп қолданғанда сақ болу қажет.

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштері сияқты, постмаркетингтік кезеңде рабдомиолиз жағдайлары розувастатинді 40 мг дозада пайдалану кезінде жиірек байқалды.

Қан сарысуындағы креатинкиназа (КК) деңгейін өлшеу

Ауыр физикалық жүктемеден кейін немесе КК деңгейінің жоғарылауына себепші болатын ықтимал балама себептер болған кезде қан сарысуындағы КК деңгейін өлшеуге болмайды, себебі бұл талдау нәтижелерін түсіндіруді қиындатуы мүмкін. Егер қан сарысуындағы КК бастапқы деңгейі емдеу басталар алдында айтарлықтай жоғарылаған жағдайда (ҚМЖШ-дан 5 есе артық), 5-7 күннен кейін қайта растайтын талдау жүргізу

қажет Егер қайта талдау кезінде қан сарысуындағы КК деңгейі ҚМЖШ-дан тағы 5 есе артық болса, Росустар препаратымен емдеуден бастамау керек.

Емдеу басталар алдында

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа да тежегіштері сияқты Росустар препаратын миопатияның/рабдомиолиздің дамуына бейім факторлары бар пациенттерге сақтықпен пайдаланған жөн; мұндай факторларға төмендегілер жатады:

- бүйрек функциясының жеткіліксіздігі;
- гипотиреоз;
- анамнезінде бұлшықеттің тұқым қуалайтын аурулары, соның ішінде отбасылық анамнезінде;
- ГМГ-КоА-редуктазаның немесе фибраттардың басқа тежегіштерін қолданумен байланысты анамнезіндегі бұлшықет тініне уытты әсер етуі;
- алкогольге тәуелділік;
- 70 жастан асқан жас;
- қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясы артуы мүмкін жағдайлар;
- фибраттарды бір мезгілде қолдану.

Мұндай пациенттерге препараты пайдалануға байланысты ықтимал пайда мен қауіптердің арақатынасын бағалау қажет; сондай-ақ осындай пациенттердің клиникалық мониторингін қамтамасыз ету ұсынылады. Егер қан сарысуындағы КК бастапқы деңгейі едәуір жоғары болса (ҚМЖШ-дан 5 есе артық), Росустар препаратымен емдеуді бастамау керек.

Емдеу кезінде

Пациенттер тез арада дәрігерге бұлшықеттердің этиологиясы белгісіз ауыруы, бұлшықет әлсіздігі немесе бұлшықет спазмдары туралы, әсіресе, егер олар дімкәстікпен немесе температурасының жоғарылауымен қатар дамыса хабарлауы қажет. Мұндай пациенттердің қан сарысуындағы КК деңгейін анықтау керек. Егер қан сарысуындағы КК деңгейі едәуір жоғары болса (ҚМЖШ-дан 5 есе артық) немесе бұлшықет симптомдары ауыр сипатта болса және күнделікті жайсыздық туындатса (егер КК деңгейі ҚМЖШ-дан 5 есе және одан аз болғанда да) Росустар препаратымен емдеуді тоқтату керек. Қан сарысуында КК деңгейі қалыпты мәндерге дейін төмендеген жағдайда, Росустар препаратымен немесе ГМГ-КоА-редуктазаның баламалы тежегіштерімен ең төменгі дозада емдеуді жалғастыру туралы мәселені қарастырған жөн, бұл ретте пациенттерді мұқият бақылауды қамтамасыз ету қажет. Симптомдар болмаған кезде пациенттердің қан сарысуындағы КК деңгейін тұрақты мониторингілеу қажет емес. Өте сирек жағдайларда, розувастатинді қоса, статиндермен емдеу кезінде де, одан кейін де пациенттерде иммундық жанамаласқан некротизациялайтын миопатия (ИЖНМ) дамыды. ИЖНМ статиндермен емдеуді тоқтатқаннан кейін де сақталатын аяқ-қолдың проксимальді бұлшықеттерінің әлсіздігімен және қан сарысуында КК деңгейінің жоғарылауымен клиникалық көрінеді.

Пациенттердің аздаған санында алынған клиникалық зерттеулер деректері розувастатинді басқа дәрілік заттармен біріктіріп пайдаланған кезде қаңқа бұлшықеті тініне қатысты теріс әсердің күшеюінің болмағанын көрсетеді. Дегенмен, ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін гемфиброзилді, циклоспоринді, никотин қышқылын қоса алғанда, фибраттармен, азол тобындағы зеңге қарсы дәрілермен, протеаза тежегіштерімен және макролидтер тобындағы антибиотиктермен бірге қабылдаған пациенттерде миозит және миопатия сияқты жағымсыз реакциялар жиірек байқалған. Гемфиброзилді ГМГ-КоА-редуктазаның кейбір тежегіштерімен бір мезгілде қолданған кезде миопатияның даму қаупі артады, сондықтан Росустар препаратын гемфиброзилмен біріктіріп пайдалану ұсынылмайды. Липидті бейінді одан әрі жақсарту мақсатында фибраттармен немесе никотин қышқылымен Росустар препаратын бірлесіп пайдаланудың артықшылықтарын осындай біріктірілімдерді қолдануға байланысты

ықтимал қауіптермен арақатынаста мұқият бағалау қажет. Розувастатинді 40 мг дозада фибратпен біріктіріп қолдануға болмайды.

Росустар препаратын құрамында фузидий қышқылы бар жүйелі препараттармен бір мезгілде немесе оларды қолдануды тоқтатқаннан кейін 7 күн ішінде пайдалануға болмайды. Құрамында фузидий қышқылы бар жүйелі препараттарды қолдану қажет болған жағдайда оларды пайдаланудың барлық кезеңінде статиндермен емдеуді тоқтату қажет. Статиндерді фузидий қышқылымен біріктіріп қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз жағдайлары (кейде өліммен аяқталатын) байқалды. Пациенттер әлсіздік, ауырсыну немесе жоғары сезімталдық сияқты қаңқа бұлшықеттері тарапынан туындаған осындай симптомдар туралы дереу дәрігерге хабарлауы қажет. Статиндермен емдеуді фузидий қышқылы бар препараттарды соңғы қабылдағаннан кейін жеті күннен кейін жалғастыруға болады. Ерекше жағдайларда, фузидий қышқылы бар жүйелі препараттармен ұзақ уақыт емдеу қажет болған жағдайларда, мысалы, ауыр инфекциялар кезінде, оларды Росустар препаратымен біріктіріп пайдалану туралы шешімді пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін ғана жеке тәртіппен қабылдау керек; мұндай біріктірілімдерді қолданған кезде пациенттер мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс.

Росустар препаратын миопатияның дамуын болжайтын немесе рабдомиолиз салдарынан бүйрек функциясының салдарлық жеткіліксіздігінің дамуына бейім жедел ауыр жағдайларда (мысалы, сепсис, артериялық гипотензия, ауыр хирургиялық операция, жаракат, ауыр метаболизмдік, эндокриндік немесе электролиттік бұзылулар немесе бақыланбайтын құрысулар) қолдануға болмайды.

Бауырға әсері

Росустар препаратын, ГМГ-КоА-редуктазаның басқа да тежегіштерін қолданғандай сияқты, алкогольді шамадан тыс мөлшерде қабылдайтын және/немесе анамнезінде бауыр аурулары бар пациенттерге сақтықпен пайдаланған жөн.

Росустар препаратымен емдеуді бастамас бұрын, сондай-ақ ем басталғаннан кейін 3 айдан кейін бауырдың функциялық көрсеткіштерін бағалау ұсынылады. Егер қан сарысуындағы трансаминазалардың деңгейі ҚМЖШ-дан 3 есе артық болса, препаратты пайдалануды тоқтату немесе оның дозасын төмендету керек. Постмаркетингтік кезеңде бауыр тарапынан ауыр асқынулар (көбінесе қан сарысуындағы бауыр трансаминазалары деңгейінің жоғарылауы) розувастатинді 40 мг дозада пайдалану кезінде жиі байқалды. Дамуы гипотиреоз немесе нефроздық синдром салдарынан болған салдарлық гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің Росустар препаратымен емдеу басталар алдында негізгі ауруын емдеп алу керек.

Нәсілдік тегі

Фармакокинетикалық зерттеулердің нәтижелері азиялық текті субъектілерде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы еуропеид нәсілдердікінен асып түсетінін куәландырады.

Протеаза тежегіштері

Протеазаның әртүрлі тежегіштерімен бір мезгілде ритонавирмен біріктіріп пайдаланған кезде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылағаны байқалды. Росустар препаратын емдеу басында да, препараттың дозасын арттырғанда да протеаза тежегіштерімен ем алатын АИТВ бар пациенттерге пайдаланған кезде липидті бейінге қолайлы әсер етуін және қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылау қаупін де назарға алған жөн. Егер препарат дозасына тиісті түзету жүргізілмесе, Росустар препаратын протеазаның кейбір тежегіштерімен бірге қолдану ұсынылмайды.

Өкпенің интерстициальдық ауруы

Өкпенің интерстициальдық ауруының пайда болуының, әсіресе ұзақ, кейбір статиндерді қолдану кезіндегі бірлі-жарым жағдайлары туралы хабарланған. Ауру енгізу, қақырықсыз жөтел және жалпы көңіл-күйдің нашарлауы (шаршау, дене массасының

төмендеуі және дене температурасының жоғарылауы) байқалуы мүмкін. Өкпенің интерстициальдық ауруының дамуына күдіктенген кезде пациентті статиндермен емдеуді тоқтату керек.

Қант диабеті

Статиндер қандағы глюкоза деңгейін жоғарылататынын (класс-әсері) куәландыратын деректер бар. Қант диабетінің даму қаупі жоғары кейбір пациенттердің қандағы глюкоза концентрациясы қант диабетін стандартты емдеуді жүргізу қажет болатын деңгейге жетуі мүмкін. Алайда гипергликемияның туындау қаупі жүрек-қантамыр асқынуларының қауіп-қатерін төмендетуге қатысты статиндерді пайдаланудың артықшылығынан аспайды және статиндермен емдеуді тоқтатуға себеп болмауы керек. Қауіп тобындағы пациенттерді (аш қарынға қандағы глюкоза деңгейі 5,6-тен 6,9 ммоль/л-ге дейін, дене салмағының индексі (ДСИ) 30 кг/м²-ден астам, қандағы триглицеридтердің жоғары деңгейі, артериялық гипертензия) клиникалық бақылауды қамтамасыз ету, сондай-ақ олардың ұлттық ұсынымдарға сәйкес қанның биохимиялық көрсеткіштеріне мониторинг жүргізу қажет.

Клиникалық зерттеулердің бірінде қант диабетінің туындау жиілігі көбінесе аш қарынға қандағы глюкоза деңгейі 5,6-дан 6,9 ммоль/л-ге дейінгі пациенттерге розувастатинді қолданған кезде 2,8% - ды және плацебо қолданған кезде 2,3% - ды құрады.

Балалар

Розувастатиннің 6 жастан 17 жасқа дейінгі балалардың сызықтық өсуіне, дене салмағына, ДМИ және екіншілік жыныстық белгілерінің (Таннер сатылары) дамуына әсері екі жылдық зерттеу барысында бағаланды; екі жылдан кейін дәрілік заттың бойдың өсуіне, дене салмағына, ДМИ немесе жыныстық жетілуге тигізген елеулі әсері емдегеннен кейін табылған жоқ.

52 апта ішінде розувастатинді қабылдаған балалар мен жасөспірімдерге жүргізілген клиникалық зерттеулерде қан сарысуындағы КК жоғары деңгейі (ҚМЖШ-дан 10 есе артық) және дене жүктемесінен немесе жоғары физикалық белсенділіктен кейін бұлшықет симптомдары ересектердің клиникалық зерттеулеріне қарағанда жиірек байқалды.

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Розувастатинді қолдану кезінде өмірге қауіпті немесе өлімге әкеп соғуы мүмкін, Стивенс-Джонсон синдромын (SJS) және эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) дәрілік реакцияны қоса, терінің ауыр жағымсыз реакциялары туралы хабарланды. Препаратты тағайындау кезінде пациенттер терінің ауыр реакцияларының белгілері мен симптомдары туралы хабардар болып, мұқият бақылауда болуы керек. Осы реакцияға нұсқайтын белгілер мен симптомдар пайда болған кезде Росустар препаратын қабылдауды дереу тоқтатып, баламалы емдеуді қарастыру керек.

Егер Росустар препаратын қолданған кезде пациентте SJS немесе DRESS сияқты елеулі реакция дамыған болса, Росустар препаратымен емдеуді кез келген уақытта жалғастыруға болмайды.

Қосымша заттар

Росустар препаратының құрамында лактоза бар, сондықтан галактоза жақпаушылығымен, лактазалық жеткіліксіздікпен немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясымен сипатталатын сирек тұқым қуалайтын аурулармен ауыратын пациенттерге осы дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Розувастатинге қатысты бірге пайдаланылатын дәрілік заттардың әсері

Транспорттық ақуыздардың тежегіштері

Розувастатин ОАТР1В1 және ВСРР қоса алғанда, кейбір тасымалдаушы ақуыздар үшін субстрат болып табылады. Росустар препаратын жоғарыда көрсетілген тасымалдаушы

ақуыздарды тежейтін дәрілік заттармен бір мезгілде қолданған кезде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы жоғарылауы мүмкін, бұл ретте миопатияның даму қаупі артады.

Циклоспорин

Циклоспоринмен бірге қолданған кезде розувастатин үшін «концентрация-уақыт» (AUC) қисығы астындағы ауданның мәні дені сау еріктілерде орта есеппен 7 есе асып түсті (1-кестені қараңыз). Росустар препаратын циклоспоринмен ем алатын пациенттерге қолдануға болмайды. Біріктіріп қолданғанда розувастатин қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясына әсер етпеді.

Протеаза тежегіштері

Протеаза тежегіштерімен бірге қолданған кезде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы едәуір артуы мүмкін (1-кестені қараңыз); дәрілік заттардың нақты өзара әрекеттесу механизмі белгісіз. Фармакокинетикалық зерттеуде розувастатинді (10 мг) және құрамында протеазаның екі тежегіші (300 мг атазанавир/100 мг ритонавир) бар біріктірілген препаратты бір мезгілде қолданған кезде, дені сау еріктілерде AUC мәні және розувастатин үшін қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы (C_{max}) тиісінше шамамен 3 және 7 есеге өсті. Росустар препаратын және протеаза тежегіштерінің кейбір біріктірілімдерін бірлесіп пайдалану туралы мәселені қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының күтілетін артуын назарға ала отырып, препараттың дозасын мұқият түзетуді ескере отырып қарастыру керек.

Гемфиброзил және басқа гиполипидемиялық дәрілер

Гемфиброзилмен бір мезгілде қолданған кезде розувастатин үшін C_{max} және AUC мәні 2 есе өсті.

Маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесудің фенофибратпен спецификалық өзара әрекеттесуін зерттеу деректері негізінде күтілмейді, алайда фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі мүмкін. Гемфиброзилді, фенофибратты немесе басқа фибраттар мен никотин қышқылын, гиполипидемиялық әсерді (1 г/тәулік және одан көп) қамтамасыз ететін дозаларда ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерімен бірлесіп пайдаланған кезде миопатияның даму қаупі жоғарылайды, себебі олар монотерапия кезінде миопатияны туындатуы мүмкін. Розувастатинді фибратпен 40 мг дозада біріктіріп қолдануға болмайды, мұндай біріктірілімдерді пайдаланған кезде розувастатиннің бастапқы дозасы 5 мг құрауы тиіс.

Эзетимиб

Эзетимибті (10 мг) және розувастатинді (10 мг) бірлесіп пайдаланған кезде гиперхолестеринемиясы бар субъектілерде AUC мәні 1,2 есе өсті (1-кестені қараңыз). Жағымсыз реакциялардың дамуына қатысты дәрілік заттардың фармакодинамикалық өзара әрекеттесу қаупін болдырмауға болмайды.

Антацидтер

Антацидтермен бір мезгілде қабылдағанда (құрамында алюминий және магний гидроксидтері бар суспензия) қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы шамамен 50% - ға төмендеді. Розувастатинді қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң антацидтерді қабылдағанда қан плазмасындағы розувастатиннің концентрациясына әсері азырақ болды. Бұл өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы зерттелмеген.

Эритромицин

Эритромицинмен бірге қолданған кезде розувастатин үшін AUC және C_{max} мәні тиісінше 20% және 30% - ға төмендеді, бұл эритромицинді қолдану аясында ішек моторикасының күшеюімен байланысты болуы мүмкін.

P450 цитохромы жүйесінің изоферменттері

In vitro және *in vivo* зерттеулерінің нәтижелері розувастатин P450 цитохромы жүйесінің тежегіші, изоферменттерінің индукторы емес екенін куәландырады, бұдан басқа, бұл изоферменттер оның метаболизмінде елеусіз рөл атқарады. Сондықтан P450 цитохромы деңгейінде дәрілік өзара әрекеттесулер жанамаласқан метаболизм күтілмейді.

Розувастатин мен флуконазол (СҮР2С9 және 3А4 тежегіштері) немесе кетоконазол (СҮР2А6 және 3А4 тежегіштері) арасында клиникалық маңызды өзара іс-әрекеттесулер анықталған жоқ.

Розувастатин дозасын түзету қажет болатын өзара әрекеттесу (1-кестені қараңыз): Росустар препаратын қан плазмасындағы розувастатиннің концентрациясын белгілі дәрежеде арттыратын басқа дәрілік заттармен бір мезгілде пайдалану қажеттілігі туындаған жағдайда препарат дозасын түзету керек. Розувастатиннің бастапқы дозасы, егер дәрілік зат үшін АUC мәнінің шамамен 2 есе және одан жоғары артуы күтілсе, тәулігіне 1 рет 5 мг құрауы керек. Розувастатиннің ең жоғары тәуліктік дозасын тәуліктік дозада монотерапия ретінде дәрілік затты қолдану кезінде оның қан плазмасындағы күтілетін концентрациясы осындайдан аспайтындай етіп таңдаған жөн (мысалы, гемфиброзилмен бірге қолданған кезде розувастатин дозасы 20 мг - қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының 1,9 есе артуы; ритонавир/атазанавир біріктіріп қолданған кезде розувастатин дозасы 10 мг - қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының 3,1 есе артуы).

1-кесте. Қан плазмасындағы розувастатин концентрациясына қатысты (AUC; әсер ету дәрежесінің кему тәртібінде) бірге пайдаланылатын дәрілік заттардың әсерлері (деректер жарияланған клиникалық зерттеулерден алынған)

Бірлесіп пайдаланылатын дәрілік затты дозалау режимі	Розувастатинді дозалау режимі	Розувастатин үшін АUC өзгеруі*
Софосбувир 400 мг/велпатасвир 100 мг/воксилапревир 100 мг және воксилапревир 100 мг тәулігіне 1 рет, 15 күн	10 мг тәулігіне 1 рет	7,4 есе ↑
Циклоспорин 75 мг-нан 200 мг-ға дейін тәулігіне 2 рет, 6 ай	10 мг тәулігіне 1 рет, 10 күн	7,1 есе ↑
Даролутамид 600 мг тәулігіне 2 рет, 5 күн	5 мг тәулігіне 1 рет	5,2 есе ↑
Регорафениб 160 мг тәулігіне 1 рет, 14 күн	5 мг, бір реттік доза	3,8 есе ↑
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне 1 рет, 8 күн	10 мг, бір реттік доза	3,1 есе ↑
Велпатасвир 100 мг тәулігіне 1 рет	10 мг, бір реттік доза	2,7 есе ↑
Омбитасвир 25мг/паритапревир 150 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне 1 рет және дасабувир 400 мг тәулігіне 2 рет, 14 күн	5 мг, бір реттік доза	2,6 есе ↑
Гразопревир 200 мг / элбасвир 50 мг тәулігіне 1 рет, 11 күн	10 мг, бір реттік доза	2,3 есе ↑
Глекапревир 400 мг / пибрентасвир 120 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	5 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	2,2 есе ↑
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 17 күн	20 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	2,1 есе ↑
Клопидогрел жүктеме дозасы 300 мг, содан кейін 24 сағаттан кейін 75 мг	20 мг, бір реттік доза	2,0 есе ↑
Гемфиброзил 600 мг тәулігіне 2 рет, 7 күн	80 мг, бір реттік доза	1,9 есе ↑
Элтромбопаг 75 мг тәулігіне 1 рет, 5 күн	10 мг, бір реттік доза	1,6 есе ↑
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 7 күн	10 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	1,5 есе ↑

Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг тәулігіне 2 рет, 11 күн	10 мг, бір реттік доза	1,4 есе ↑
Дронедарон 400 мг тәулігіне 2 рет	Деректер жоқ	1,4 есе ↑
Итраконазол 200 мг тәулігіне 1 рет, 5 күн	10 мг, бір реттік доза	1,4 есе ↑ **
Эзетимиб 10 мг тәулігіне 1 рет, 14 күн	10 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	1,2 есе ↑ **
Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 8 күн	10 мг, бір реттік доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 күн	40 мг, 7 күн	↔
Силимарин 140 мг тәулігіне 3 рет, 5 күн	10 мг, бір реттік доза	↔
Фенофибрат 67 мг тәулігіне 3 рет, 7 күн	10 мг, 7 күн	↔
Рифампицин 450 мг тәулігіне 1 рет, 7 күн	20 мг, бір реттік доза	↔
Кетоконазол 200 мг тәулігіне 2 рет, 7 күн	80 мг, бір реттік доза	↔
Флуконазол 200 мг тәулігіне 1 рет, 11 күн	80 мг, бір реттік доза	↔
Эритромицин 500 мг тәулігіне 4 рет, 7 күн	80 мг, бір реттік доза	20% ↓
Байкалин 50 мг тәулігіне 3 рет, 14 күн	20 мг, бір реттік доза	47% ↓

* Деректер дәрілік заттармен біріктіріп қолданған кезде және монотерапия кезінде розувастатин үшін AUC мәндері арасындағы қарапайым арақатынасты көрсететін х-еселік өзгеріс ретінде және дәрілік заттармен біріктіріп қолданған кезде және монотерапия кезінде розувастатин үшін AUC мәндері арасындағы % айырмашылықты көрсетеді.

Жоғарылау «↑» деп көрсетілген, өзгерістің болмауы - «↔», төмендеуі - «↓» деп көрсетілген.

** Розувастатиннің түрлі дозаларда өзара әрекеттесуіне бірнеше зерттеулер жүргізілді (кестеде ең маңызды арақатынас көрсетілген).

Розувастатиннің бірге пайдаланылатын дәрілік заттарға қатысты әсері

К дәруменінің антагонистері

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін пайдаланған кездегідей, розувастатинді К дәруменінің антагонистерімен бірге қолданған кезде (мысалы, варфарин немесе кумариндер тобынан басқа антикоагулянт) біріктірілген емнің басында немесе розувастатин дозасы жоғарылаған кезде пациенттерде халықаралық қалыптасқан қарым-қатынас (ХҚҚ) артуы мүмкін. Розувастатин дозасын қолдану тоқтатылған немесе төмендеткен кезде ХҚҚ көрсеткіші төмендеуі мүмкін. Мұндай жағдайларда пациенттерге ХҚҚ тиісті мониторингін жүргізу ұсынылады.

Пероральді контрацептивтер / гормоналды орын басу терапиясы (ГОВТ)

Розувастатин мен пероральді контрацептивтерді бірлесіп пайдаланған кезде этинилэстрадиол мен норгестрел үшін AUC мәні 26% және 34% - ға артқан, тиісінше, пероральді контрацептивтерді дозалау режимін таңдау кезінде ескеру керек. Розувастатинмен және ГОВТ-мен бір мезгілде ем алатын субъектілерде дәрілік заттардың фармакокинетикалық параметрлері туралы деректер жоқ, сондықтан жоғарыда көрсетілген өзгерістердің туындау қаупі алынып тасталмайды. Дегенмен, мұндай біріктірілімдер әйелдерге клиникалық зерттеулерде кеңінен қолданылды және оларды жақсы көтерді.

Басқа дәрілік заттар

Дигоксин

Зерттеу деректері негізінде дигоксинмен клиникалық мәнді өзара әрекеттесудің спецификалық өзара әрекеттесуі күтілмейді.

Фузидий қышқылы

Розувастатин мен фузидий қышқылының өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілген жоқ. Рабдомиолизді қоса алғанда, миопатияның даму қаупі, құрамында фузидий қышқылы бар жүйелі препараттарды бір мезгілде қолданған кезде статиндермен қолдағанда жоғарылауы мүмкін. Бұл өзара әрекеттесудің механизмі (оның фармакодинамикалық,

фармакокинетикалық немесе біріктірілген болып табылатындығына қарамастан) белгісіз. Осындай біріктірілімдерді қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз жағдайлары (оның ішінде өліммен аяқталған) байқалды.

Құрамында фузидий қышқылы бар жүйелі препараттарды қолдану қажет болған жағдайда, оларды қолданудың бүкіл кезеңінде Росустар препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Тикагрелор

Тикагрелор бүйрек жеткіліксіздігін тудыруы және розувастатиннің бүйрекпен шығарылуына әсер етуі мүмкін, бұл розувастатиннің жинақталу қаупін арттырады. Кейбір жағдайларда тикагрелор мен розувастатинді бірге қолдану бүйрек функциясының төмендеуіне, КФК мен рабдомиолиз деңгейінің жоғарылауына әкелді. Тикагрелор мен розувастатинді бір мезгілде қолданған кезде бүйрек функциясын және КФК бақылау ұсынылады.

Балалар

Розувастатиннің өзара әрекеттесуін зерттеу тек ересектерде ғана жүргізілді; балалардағы өзара әрекеттесу дәрежесі белгісіз.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік және лактация кезінде әйелдерде Росустар препаратын қолдануға болмайды.

Росустар препаратымен ем алатын бала туатын жастағы әйелдер контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы керек.

Холестерин және оның биосинтезінің басқа да өнімдері ұрықтың дамуында маңызды рөл атқарады; ГМГ-КоА-редуктазаның тежеуіне байланысты ықтимал қауіптер жүктілік кезінде ана үшін розувастатинмен емдеу артықшылығынан асып түседі. Дәрілік заттың репродукциялық уыттылығы туралы куәландыратын жануарларға жүргізілген эксперименттік зерттеулердің деректері шектеулі. Росустар препаратымен ем алатын әйелге бала көтерген кезде оны пайдалануды дереу тоқтату керек.

Розувастатин егеуқұйрықтардың емшек сүтімен бірге шығады. Адамда емшек сүтімен бірге дәрілік заттың шығатыны туралы деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Розувастатиннің автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсеріне зерттеу жүргізілген жоқ, алайда фармакодинамикалық сипаттамаларын ескере отырып, дәрілік заттың осы қабілеттерге әсер етуі екіталай. Розувастатинмен емдеу кезінде бас айналуы мүмкін, бұны автокөлікті немесе механизмдерді басқару кезінде назарға алу керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Әдетте, розувастатинді қолдану кезінде дамитын жағымсыз реакциялар шамалы айқын көрінеді және транзиторлық сипатта болады. Бақыланатын клиникалық зерттеулерде пациенттердің кемінде 4% - ы жағымсыз реакциялардың пайда болуы салдарынан розувастатинмен емдеуді тоқтатты.

Клиникалық және көптеген постмаркетингтік зерттеулерден алынған жағымсыз реакциялар төменде MedDRA бойынша құрылымдық-ағзалық кластарға сәйкес берілген. Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері мынадай түрде анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалануы мүмкін емес).

Қан және лимфа жүйесі тарапынан: сирек - тромбоцитопения.

Иммундық жүйе тарапынан: сирек - ангионевроздық ісінуді қоса алғанда, аса жоғары сезімталдық реакциялары.

Эндокриндік жүйе тарапынан: жиі - қант диабеті (жиілігі қауіп факторларының болуына немесе болмауына байланысты (аш қарынға қан глюкозасының деңгейі 5,6 ммоль /л және одан көп, ДСИ 30 кг/м² астам, қандағы триглицеридтердің жоғары деңгейі, анамнезінде артериялық гипертензия)).

Психиканың бұзылуы: жиілігі белгісіз - депрессия.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - бас ауыру, бас айналу; өте сирек - полинейропатия, есін жоғалту; жиілігі белгісіз - шеткері нейропатия, ұйқының бұзылуы (ұйқысыздықты және қорқынышты түстер көруді қоса алғанда).

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан: жиілігі белгісіз - жөтел, енгігу.

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - іш қату, жүрек айну, іштің ауыруы; сирек - панкреатит; жиілігі белгісіз - диарея.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан: сирек - қан сарысуындағы бауыр трансминазалары деңгейінің жоғарылауы; өте сирек - сарғаю, гепатит.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі емес - қышу, бөртпе, есекжем; жиілігі белгісіз - Стивенс-Джонсон синдромы, эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция (DRESS).

Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан: жиі - миалгия; сирек - миопатия (миозитті қоса алғанда), рабдомиолиз, дәрілік-индукцияланған қызылжегі, бұлшықеттердің үзілуі; өте сирек - артралгия; жиілігі белгісіз - байлам аппараты тарапынан бұзылулар, кейде үзілумен асқынған, иммунитетпен байланысты некрозданған миопатия.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: өте сирек - гематурия.

Жыныстық ағзалар мен сүт бездері тарапынан: өте сирек - гинекомастия.

Енгізу орнындағы жалпы бұзылулар мен бұзылыстар: жиі - астения; жиілігі белгісіз - ісіну.

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін қолданғандағыдай, жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі дозаға тәуелді сипатта болады.

Бүйрекке әсері

Розувастатинмен ем қабылдаған пациенттерде протеинурия (тест-жолақтарды пайдалана отырып талдау) дамыды, көбінесе оның шығу тегі өзекшелік болды. Розувастатинді 10-20 мг дозада қабылдаған пациенттердің кемінде 1% - да және шамамен 3% - да дәрілік затты 40 мг дозада қабылдаған пациенттерде несептегі ақуыз деңгейінің белгі мөлшерлерінің болмауынан "2++" немесе одан да көп дәрежеге дейін өзгеруі байқалды. Розувастатинді 20 мг дозада қабылдаған пациенттерде белгі мөлшерінің болмауынан немесе «1+» дәрежесіне дейін өзгеруі байқалды. Көптеген жағдайларда дәрі-дәрмекпен емді жалғастыру кезінде протеинурия азайған немесе кенеттен жоғалды. Клиникалық және постмаркетингтік зерттеулерде алынған бар деректерді талдау нәтижесінде протеинурия мен бүйрек функциясының жедел немесе үдемелі бұзылулары арасындағы себеп-салдарлық байланыс анықталмаған.

Розувастатинмен ем қабылдаған пациенттерде гематурия байқалды; клиникалық зерттеулердің деректеріне сәйкес оның даму жиілігі төмен.

Қаңқа бұлшықет тініне әсері

Розувастатинмен ем қабылдаған пациенттерде, әсіресе 20 мг-нан астам дозаларда қаңқа бұлшықет тінінің тарапынан реакциялар байқалды, мысалы, миалгия, миопатия (миозитті қоса алғанда) және бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі бар немесе онсыз байқалатын сирек рабдомиолиз.

Розувастатинді қабылдаған пациенттерде қан сарысуындағы КК деңгейінің дозаға тәуелді жоғарылағаны байқалды; көптеген жағдайларда өзгерістер шамалы айқын болды және симптомдық емес транзиторлық сипатта болды. Егер қан сарысуындағы КК деңгейі ҚМЖШ-дан 5 есе артық болса, Росустар препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Бауырға әсері

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін пайдаланғандағыдай, розувастатинді қолдану кезінде пациенттердің аздаған санында қан сарысуындағы трансминазалар деңгейінің дозаға тәуелді жоғарылағаны байқалды; өзгерістер көбінесе шамалы айқын болды және симптомсыз транзиторлық сипатта болды.

Кейбір статиндермен емдеу кезінде жыныстық дисфункция және өкпенің интерстициальдық ауруы сияқты жағымсыз реакциялар байқалды (әдетте ұзақ емдеу аясында бірлі-жарым жағдайлар).

Бүйрек пен бауыр тарапынан рабдомиолиз және ауыр асқынулар жағдайлары (көбінесе қан сарысуындағы бауыр трансминазалары деңгейінің жоғарылауы) 40 мг дозада розувастатинді пайдалану кезінде жиі байқалды.

Балалар мен жасөспірімдер

52 апта ішінде розувастатинмен ем қабылдаған балалар мен жасөспірімдерге жүргізілген клиникалық зерттеулерде қан сарысуындағы КК жоғары деңгейі (ҚМЖШ-дан 10 есе артық) және дене жүктемесінен немесе жоғары физикалық белсенділіктен кейін бұлшықет симптомдары ересектердің клиникалық зерттеулеріне қарағанда жиірек байқалды. Басқа аспектілерге қатысты балалар мен жасөспірімдердегі розувастатиннің қауіпсіздік бейіні ересектердікімен ұқсас болды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Розувастатинмен артық дозаланғанда спецификалық ем жоқ, қажет болған жағдайда симптоматикалық және демеуші ем жүргізу керек. Бауыр функциясын және қан сарысуындағы КК деңгейін бақылау қажет. Гемодиализ тиімді болуы екіталай.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

Фармакотерапиялық тобы: Липид-модификациялайтын препараттар. Липид-модификациялайтын препараттар, қарапайымдар. HMG CoA редуктаза тежегіштері. Басқа гиполлипидемиялық препараттар. Розувастатин.

АТХ коды С10АА07

Әсер ету механизмі

Розувастатин ГМГ-КоА-редуктазаның, ферменттің селективті бәсекелес тежегіші болып табылады, оның белсенділігіне 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А мевалон қышқылына (холестериннің ізашары) айналу жылдамдығы байланысты. Розувастатиннің негізгі әсер ету орны - бауыр, нысана-ағза, ол қандағы холестерин деңгейін төмендетуді қамтамасыз етеді.

Розувастатин бауыр жасушаларының бетінде тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) рецепторларының санын арттырады, бұл ТТЛП-ны қармау мен катаболизмінің күшеюін туындатады; ол сондай-ақ бауырдағы тығыздығы өте төмен липопротеиндер (ТӨТЛП) синтезін тежейді, осылайша қандағы ТТЛП мен ТӨТЛП жалпы санын азайтады.

5.1 Фармакодинамикалық әсерлері

Розувастатинді қолданған кезде ТТЛП холестеринінің (ХС-ТТЛП), жалпы холестериннің (жалпы ХС) және триглицеридтердің (ТГ) жоғары деңгейі төмендейді және тығыздығы жоғары липопротеиндер холестеринінің (ХС-ТЖЛП) деңгейі жоғарылайды. Дәрілік зат сондай-ақ аполипопротеин В (АpoВ), тығыздығы жоғары емес липопротеиндердің холестерині (ХС-ТЖЕЛП), ТӨТЛП холестерині (ХС-ТӨТЛП),

ТӨТЛП триглицеридтері (ТГ-ТӨТЛП) деңгейін төмендетеді және қандағы (АроА-I) аполипопротеин А-I деңгейін арттырады (2-кестені қараңыз). Розувастатинді пайдалану кезінде ХС-ТТЛП/ХС-ТЖЛП, жалпы ХС/ХС-ТТЛП, ХС-ТЖЕЛП/ХС-ТТЛП және АроВ/АроА-I арақатынасы төмендейді.

2-кесте. Бастапқы гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің (IIA және IIb типтері) әртүрлі дозаларда розувастатинмен емдеуге жауабы (бастапқы деңгейге қатысты өзгерістің түзетілген орташа мәні пайызбен)

Дозасы	Пациенттер саны	ХС-ТТЛП	Жалпы ХС	ХС-ТТЛП	ТГ	ХС-ТЖЕЛП	АроВ	АроА-I
Плацебо	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

Терапиялық әсері розувастатинмен емдеу басталғаннан кейін 1 апта ішінде дамиды, 2 аптадан кейін ең жоғарысынан 90%-ға тең жауап белгіленеді. Ең жоғары жауап, әдетте, 4 апта терапия ішінде дамиды және кейіннен сақталады.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Препаратты пероральді қабылдағаннан кейін розувастатиннің C_{max} шамамен 5 сағаттан кейін жетеді, оның абсолютті биожетімділігі шамамен 20% құрайды.

Таралуы

Розувастатин холестерин синтезінің және ХС-ТТЛП элиминациясының негізгі орны болып табылатын бауырда белсенді жиналады. Дәрілік заттың таралу көлемі шамамен 134 л құрайды. Розувастатиннің қан плазмасының ақуыздарымен (көбінесе альбуминмен) байланысу дәрежесі шамамен 90% құрайды.

Метаболизмі

Розувастатин шамалы дәрежеде метаболизденеді (шамамен 10%). Адам гепатоциттерін пайдалана отырып *in vitro* зерттеулерінің деректері Р450 цитохром жүйесінің изоферменттері розувастатин метаболизмінде елеусіз рөл атқаратынын көрсетеді; дәрілік заттың биотрансформациясы процесіне қатысатын негізгі изофермент СYP2C9 болып табылады, СYP2C19, 3A4 және 2D6 изоферменттері аз маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. Розувастатиннің негізгі идентификацияланған метаболиттері N-десметил және лактонды метаболиттер болып табылады. N-деметил метаболиті розувастатинге қарағанда шамамен 50% - ға аз белсенді, лактонды түрі фармакологиялық белсенді емес болып саналады. Фармакологиялық белсенділігінің 90%-дан астамы айналымдағы ГМГ-КоА-редуктазаны тежеуге қатысты розувастатинге келеді.

Шығарылуы

Розувастатин дозасының шамамен 90%-ы асқазан-ішек жолы арқылы өзгермеген түрде шығады (сіңірілген және сіңірілмеген белсенді затты қоса алғанда), қалған бөлігі несеппен бірге шығады (дәрілік зат дозасының 5% - ға жуығы несеппен бірге өзгермеген түрде шығады). Дәрілік заттың қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі шамамен 19 сағатты құрайды, ол розувастатин дозасын арттырған кезде өзгермейді. Розувастатиннің плазмалық клиренсінің орташа геометриялық мәні шамамен 50 л/сағ құрайды (вариация коэффициенті 21,7%). ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерімен болған жағдайда, розувастатинді бауыр жасушаларының қармауына ОАТР-С жарғақшалық тасымалдаушы ақуыз қатысады, ол сондай-ақ розувастатинді бауырдан шығаруда маңызды рөл атқарады.

Дозаға тәуелділігі

Розувастатиннің қан плазмасындағы концентрациясы енгізілген дозаға пропорциялы артады. Дәрілік затты тәулігіне бірнеше рет қолданғанда фармакокинетикалық параметрлері өзгермейді.

Пациенттердің ерекше топтары

Жасы мен жынысы

Жасы немесе жынысы сияқты параметрлердің ересектердегі розувастатиннің фармакокинетикасына клиникалық елеулі әсері анықталмаған. Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдердің қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясы дислипидемиясы бар ересек пациенттерде төменірек немесе осыған ұқсас болды (төменде қараңыз).

Нәсілдік тегі

Фармакокинетикалық зерттеулердің деректері азиялық текті субъектілерде (жапондықтар, қытайлықтар, филиппиндіктер, вьетнамдықтар және кәрістер) розувастатин үшін AUC және C_{max} медиандық мәндері еуропеоид нәсіл өкілдерінде 2 есе артық екенін куәландырады; бұл ретте үндістерде AUC және C_{max} медиандық мәндері 1,3 есе жоғары болды. Популяциялық фармакокинетикалық талдаудың нәтижелеріне сәйкес фармакокинетикалық параметрлеріндегі клиникалық маңызды айырмашылықтар еуропеоид және негроид нәсілдердің өкілдерінен табылған жоқ.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар субъектілерде қан плазмасындағы розувастатин немесе N-десметил метаболиті концентрациясы айтарлықтай өзгерген жоқ. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар субъектілерде (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз) қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы 3 есе, ал оның N-десметил метаболиті дені сау еріктілердікімен салыстырғанда 9 есе артты. Гемодиализдегі субъектілердің қан плазмасындағы розувастатиннің тепе-тең концентрациясы дені сау еріктілердікінен шамамен 50% - ға жоғары болды.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар субъектілерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7 балл немесе одан аз) розувастатиннің қан плазмасындағы концентрациясы айтарлықтай жоғарылаған жоқ. Бұл ретте бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар екі субъектіде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 8 және 9 балл) Чайлд-Пью шкаласы бойынша неғұрлым төмен балдары бар субъектілермен салыстырғанда дәрілік заттың қан плазмасындағы концентрациясының кемінде 2 есе артқаны байқалды. Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар субъектілерге розувастатинді қолдану тәжірибесі жоқ (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 балдан жоғары).

Генетикалық полиморфизм

Розувастатинді қоса алғанда, организмдегі ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің таралу процесіне OATP1B1 және BCRP тасымалдаушы ақуыздары қатысады. SLCO1B1 (OATP1B1) және/немесе ABCG2 (BCRP) генетикалық полиморфизмі бар пациенттердің қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы жоғары болуы мүмкін. SLCO1B1 с.521CC және ABCG2 с.421A генотиптері SLCO1B1 с.521TT немесе ABCG2 с.421CC генотиптерімен салыстырғанда қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының (AUC бойынша бағалау) ең жоғары мәндерін анықтайды. Клиникалық практикада спецификалық генотиптеу кеңінен қолданылмайды, алайда осындай белгілі генотиптері бар пациенттерге розувастатинді неғұрлым төмен тәуліктік дозада пайдалану ұсынылады.

Балалар

Розувастатин (таблетка түрінде) қабылдаған гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 10-нан 17 жасқа дейінгі немесе 6-дан 17 жасқа дейінгі (барлығы 214 пациент) балаларға жүргізілген екі фармакокинетикалық зерттеуде оның қан плазмасындағы концентрациясы балаларда төменірек немесе ересек

пациентердікімен ұқсас екені анықталды. Розувастатиннің қан плазмасындағы концентрациясы екі жылдық кезең ішінде дәрілік заттың дозасы мен енгізу аралығын ескере отырып, болжанатын болды.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздігін, геноуыттылығын және канцерогенділігін клиникаға дейінгі стандартты зерттеулердің нәтижелері розувастатинді қолданумен байланысты адам үшін ерекше қауіп-қатердің жоқ екендігін куәландырады. Жүректің спецификалық калий өзекшелерінің (hERG) геніне әсерін бағалау бойынша тестілер өткізілген жоқ. Төмендегі жағымсыз реакциялар жануарларда дамыды, алайда олар клиникалық зерттеулерде адамда білінбеген (жануарлардың қан плазмасындағы розувастатин концентрациясы клиникалық практикада адамдікімен салыстырмалы болған). Созылмалы уыттылығына жүргізілген зерттеулерде бауырдағы гистопатологиялық өзгерістер тышқандар мен егеуқұйрықтарда, сондай-ақ иттерде өтқалтаның өзгерістерімен бірге аз дәрежеде байқалды, бірақ маймылдарда емес, олар розувастатиннің фармакологиялық әсерімен байланысты болуы мүмкін. Маймылдар мен иттердің жоғары дозаларында препарат аталық безге уытты әсер етті. Егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерде розувастатиннің ана организмі үшін уытты дозаларда (жануарлардың қан плазмасындағы концентрациясы терапиялық концентрациядан бірнеше есе асып кеткен) репродукциялық уыттылығы болғаны анықталды, оның ішінде санының азайғаны, туған кезде дене салмағының төмендегені және ұрпағының тірі қалуының төмендегені анықталды.

6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Лактоза моногидраты

Микрокристалды целлюлоза 102 типі

Сусыз кальций гидрофосфаты

Кросповидон

Магний стеараты

қабықтың құрамы

Опадри® II қызғылт 85F240091 (ішінара гидролизденген поливинил спирті, титанның қостотығы (E171), полиэтиленгликоль/макрогол, тальк, темірдің қызыл тотығы (E172)).

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құрғақ жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Ерекше шараларды талап етпейді.

Кез келген пайдаланылмаған өнім немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.»

15 Теммуз Мах., Джамии Йолу Джад. № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Түркия

Тел: +90 (212) 474 70 50, факс: +90 (212) 474 09 01, электронды пошта:

info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222 б

Тел/факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№022912

№ ҚР-ДЗ-5№022907

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 10 сәуір 2017

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні:

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>