

# ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

## 1. Дәрілік препараттың атауы

Розувастатин-Тева, 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Розувастатин-Тева, 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Розувастатин-Тева, 20 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Розувастатин-Тева, 40 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

## 2. Сапалық және сандық құрамы

### 2.1. Жалпы сипаттамасы

Кальций розувастатині

### 2.2. Сапалық және сандық құрамы

Розувастатин-Тева, 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Әрбір таблетканың құрамында 5.21 мг кальций розувастатині (5.0 мг розувастатинге баламалы) бар  
Розувастатин-Тева, 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Әрбір таблетканың құрамында 10.42 мг кальций розувастатині (10.0 мг розувастатинге баламалы) бар  
Розувастатин-Тева, 20 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Әрбір таблетканың құрамында 20.83 мг кальций розувастатині (20.0 мг розувастатинге баламалы) бар  
Розувастатин-Тева, 40 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Әрбір таблетканың құрамында 41.68 мг кальций розувастатині (40.0 мг розувастатинге баламалы) бар

Дәрілік препараттың құрамында бар болуы ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

## 3. Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Розувастатин-Тева, 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Дөңгелек, екі беті дөңес, екі жағынан тегіс, үлбірлі қабықпен қапталған сары түсті таблеткалар  
Розувастатин-Тева, 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Дөңгелек, екі беті дөңес, бір жағында сындыру сызығы бар және екінші жағы тегіс, үлбірлі қабықпен қапталған қызғылт түсті таблеткалар.  
Розувастатин-Тева, 20 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Дөңгелек, екі беті дөңес, бір жағында сындыру сызығы бар және екінші жағы тегіс, үлбірлі қабықпен қапталған қызғылт түсті таблеткалар.  
Розувастатин-Тева, 40 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Сопақша пішінді, екі беті дөңес, бір жағында сындыру сызығы бар және екінші жағы тегіс, үлбірлі қабықпен қапталған қызғылт түсті таблеткалар.

## 4. Клиникалық деректер

### 4.1. Қолданылуы:

*Гиперхолестеринемия емінде*

- диета және басқа дәрі-дәрмектік емес емдеу әдістері (мысалы, дене жаттығулары, дене салмағының төмендеуі) жеткіліксіз болғанда, диетаға қосымша ретінде ересектердегі, жасөспірімдер мен 6 жастағы және одан асқан балалардағы бастапқы

гиперхолестеринемияда (IIa типі, отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемияны қоса) немесе аралас дислипидемияда (IIb типі)

- диетаға және липидтерді төмендететін басқа емге қосымша ретінде (мысалы, ТТЛП-аферез) немесе мұндай ем пациентке жақпаған жағдайларда, ересектердегі, жасөспірімдер мен 6 жастағы және одан асқан балалардағы отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемияда

*Жүрек-қантамыр ауруларының профилактикасы*

- басқа қауіп факторларын түзетуге / емдеуге қосымша ретінде жүрек-қантамыр оқиғаларының туындау қаупі жоғары ересек пациенттерде жүрек-қантамыр асқынуларының профилактикасы.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Ішке, таблетканы шайнауға немесе ұсақтауға болмайды, су іше отырып, тұтастай жұту керек. Розувастатин-Тева тамақтануға қарамастан тағайындалуы мүмкін. Розувастатин-Тева препаратымен емдеу басталғанға дейін және кезінде пациент стандартты гиполипидемиялық диетаны сақтауы тиіс.

##### **Дозалау режимі**

Препараттың дозасы емдеу мақсатына және емге жауабына байланысты жеке таңдалуы тиіс.

*Гиперхолестеринемияны емдеу*

Препаратты қабылдауды бастаған пациенттер үшін немесе басқа ГМГ-КоА редуктаза тежегіштерін қабылдаудан ауыстырылған пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы доза тәулігіне 1 рет 5 немесе 10 мг Розувастатин-Тева препаратын құрауы тиіс. Бастапқы дозаны таңдағанда холестерин деңгейін басшылыққа алып, жүрек-қантамыр асқынуларының ықтимал қаупін ескеру керек, сонымен қатар жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупін бағалау қажет. Қажет болған жағдайда, дозаны препаратты қабылдағаннан кейін 4 аптадан кейін арттыруға болады. Препараттың дозасын біртіндеп арттыру керек.

40 мг дозаны қабылдау кезінде жағымсыз әсерлердің ықтимал дамуына байланысты дозаны ең жоғары 40 мг-ға дейін арттыру тек ауыр гиперхолестеринемиясы бар және 20 мг дозаны қабылдау кезінде емнің қажетті нәтижесіне қол жеткізілмеген жүрек-қантамыр асқынуларының қаупі жоғары пациенттерде (әсіресе отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде) қаралуы мүмкін. Препаратты 40 мг дозада қабылдайтын пациенттерді бақылау ұсынылады.

*Қосымша ем ретінде атеросклероздық жүрек-қантамыр ауруларының даму қаупі жоғары ересек пациенттерде жүрек-қантамыр асқынуларының профилактикасы*

Ұсынылатын доза - тәулігіне бір рет 20 мг.

Бұрын препаратты қабылдамаған пациенттерге 40 мг дозасын тағайындау ұсынылмайды. 2-4 апталық емнен кейін және / немесе Розувастатин-Тева дозасын арттырған кезде липидті алмасу көрсеткіштерін бақылау қажет (қажет болған жағдайда дозаны түзету қажет).

##### **Пациенттердің ерекше топтары**

###### **Балалар**

Балаларда тек дәрігердің бақылауымен қолдануға болады.

*6 жасан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (Таннер шкаласы < II–V)*

*Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия*

Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдер үшін стандартты бастапқы доза 5 мг құрайды.

- гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 6 жасан 9 жасқа дейінгі балаларда стандартты доза күніне бір рет ішке 5-10 мг құрайды. 10 мг асатын дозалардың тиімділігі мен қауіпсіздігі осы популяцияда зерттелмеген.

- гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 10-17 жас аралығындағы

балаларда стандартты доза күніне бір рет ішке 5-20 мг құрайды. 20 мг асатын дозалардың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Титрлеуді балаларды емдеу жөніндегі ұсынымдарға сәйкес бала пациенттерде жеке жауап пен жағымдылыққа сәйкес жүргізген жөн. Балалар мен жасөспірімдер қабылдау басталғанға дейін және розувастатинмен емдеудің барлық кезеңінде стандартты гипохолестеринемиялық диетаны сақтауы тиіс.

#### Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 6 жастан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылатын ең жоғары доза күніне бір рет ішке 20 мг құрайды.

Ұсынылатын бастапқы доза жасына, дене салмағына және статиндерді алдыңғы қабылдауға байланысты күніне бір рет 5-тен 10 мг-ға дейін құрайды. Күніне бір рет 20 мг ең жоғары дозаға дейін титрлеуді жеке жауапқа және бала пациенттердегі жағымдылыққа сәйкес жүргізген жөн. Балалар мен жасөспірімдер розувастатинді қабылдау басталғанға дейін және розувастатинмен емдеудің барлық кезеңінде стандартты гипохолестеринемиялық диетаны сақтауы тиіс.

Осы популяцияда 20 мг-нан басқа розувастатиннің басқа дозаларын қолдану тәжірибесі шектеулі.

#### *6 жасқа дейінгі балалар*

6 жасқа дейінгі балалардың қауіпсіздігі мен тиімділігін зерттеу жүргізілген жоқ, осыған байланысты Розувастатин-Тева препараты 6 жасқа дейінгі балаларда қабылдау үшін ұсынылмаған.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Дозаны түзету қажет емес. 70 жастан асқан пациенттерге препараттың бастапқы дозасы 5 мг ұсынылады.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Жеңіл немесе ауырлығы орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді, препараттың ұсынылатын бастапқы дозасы 5 мг. Бүйрек функциясының орташа бұзылулары бар пациенттерде (креатинин клиренсі кемінде 60 мл/мин) - препаратты 40 мг дозада қолдануға болмайды. Айқын бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин клиренсі 30 мл/мин кем) - Розувастатин-Тева препаратын қолдану қарсы көрсетілімді.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Чайлд-Пью шкаласы бойынша баллы 7 және одан төмен субъектілерде розувастатиннің жүйелі әсері байқалмады. Алайда, Чайлд-Пью шкаласы бойынша баллы 8 және одан төмен субъектілерде жүйелік әсердің жоғарылауы байқалды. Пациенттердің осы тобы үшін бүйрек функциясын бағалау керек. Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9-дан жоғары балл жинаған емделушілерде препаратты қолдану тәжірибесі жоқ. Розувастатин-Тева препараты белсенді сатыдағы бауыр ауруы бар пациенттерге қарсы көрсетілімді.

#### *Ерекше популяциялар – нәсілдік ерекшеліктер. Этностық топтар*

Жоғары жүйелік әсер шығу тегі азиялық пациенттерде байқалды. Әр түрлі этностық топтарға жататын пациенттерде Розувастатин-Тева препаратының фармакокинетикалық параметрлерін зерттеу кезінде жапондықтар мен қытайлықтарда розувастатиннің жүйелік концентрациясының жоғарылауы байқалды. Розувастатинді пациенттердің осы топтарына тағайындау кезінде осы фактіні ескеру қажет. Азиялық нәсілді пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы доза 5 мг құрайды. 40 мг дозасы пациенттердің осы тобына қарсы көрсетілімді.

#### *Генетикалық полиморфизмдер*

Пациенттерде SLCO1B1 (OATP1B1) с.521CC және ABCG2 (BCRP) с.421AA генотиптерінің болуы SLCO1B1 с.521TT және ABCG2 с.421CC-мен салыстырғанда розувастатин (СКМ) әсерінің артуымен байланысты. с.521CC немесе с.421AA генотиптері бар пациенттерге Розувастатин-Тева препаратын күнделікті ең аз дозада

күніне 1 рет қабылдау ұсынылады.

*Миопатияға бейім пациенттер*

Препаратты миопатияның дамуына бейім факторлары бар пациенттерге 40 мг дозада тағайындауға болмайды. Пациенттердің осы тобы үшін ұсынылатын бастапқы доза 5 мг құрайды.

*Қатарлас емдеу*

Розувастатин - түрлі ақуыз транспортерлердің субстраты (мысалы, OATP1B1 және BCRP) болып табылады. Миопатияның даму қаупі (рабдомиолизді қоса алғанда) Розувастатин-Тева препаратын транспортерлер ақуыздарымен өзара әрекеттесу салдарынан қан плазмасындағы розувастатин құрамын арттыруы мүмкін дәрілік препараттармен бірге қабылдаған кезде артады (оның ішінде ритонавир мен атазанавир, лопинавир және/немесе типанавир біріктірілімдерін қоса, циклоспорин мен протеаза тежегіштері). Мүмкіндігінше, баламалы препараттарды қолдануды немесе Розувастатин-Тева препаратымен емдеуді уақытша тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Осы дәрілік препараттарды Розувастатин-Тева препаратымен бірге қабылдау сөзсіз болған жағдайда, осындай бірлесіп емдеудің пайдасы мен қаупін, сондай-ақ дозаларын түзетуді мұқият бағалау қажет.

Қолдану тәсілі

Ішке, таблетканы шайнауға немесе ұсақтауға болмайды, су іше отырып, тұтастай жұту керек. Тамақтануға қарамастан тағайындалуы мүмкін.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- розувастатинге немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
  - трансаминазалардың сарысулық белсенділігінің тұрақты артуын және қан сарысуындағы трансаминазалардың белсенділігінің кез келген артуын қоса, белсенді фазадағы бауыр аурулары (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда 3 еседен астам)
  - бүйрек функциясының айқын бұзылулары (креатинин клиренсі 30 мл/мин кем)
  - миопатия
  - циклоспоринді бір мезгілде қабылдау
  - жүктілік, лактация кезеңі, контрацепцияның талапқа сай әдістерінің болмауы
  - тұқым қуалайтын галактоза көтере алмаушылығы, лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза мен галактозаның мальабсорбция синдромы
- 40 мг дозасы: миопатия мен рабдомиолиздің дамуына бейімділік факторлары бар адамдарға қарсы көрсетілді*
- ауырлығы орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі кемінде 60 мл/мин)
  - гипотиреоз
  - анамнездегі бұлшықет аурулары, туа біткен бұлшықет бұзылыстарына жеке немесе генетикалық бейімділік
  - анамнезінде басқа ГМГ-КоА редуктаза тежегіштерін немесе фибраттарды қабылдау аясындағы миоциттылық
  - розувастатиннің плазмалық концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін жағдайлар
  - фибраттарды бір мезгілде қабылдау
  - азиялық нәсілді пациенттер
  - алкогольді теріс пайдалану

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

*Бүйрек функциясына әсері*

Тест-жолақтардың көмегімен анықталатын, көбінесе тубулярлы протеинурия Розувастатин-Тева препаратының жоғары дозаларын, атап айтқанда 40 мг дозада қабылдаған пациенттерде байқалды, алайда көп жағдайда ол уақытша сипатта болды.

Протеинурия жедел немесе үдемелі бүйрек ауруының болжамды факторы болып табылмайды. Тіркеуден кейінгі кезеңде бүйрек функциясының айқын елеулі бұзылуларының жиілігі 40 мг дозаны қолданғанда жоғары болды. Препаратты 40 мг дозада қабылдайтын пациенттерде бүйрек функциясын бағалау жүргізілуі тиіс.

#### *Қаңқа бұлшықеттеріне әсер ету*

Розувастатин-Тева препаратымен ем қабылдаған пациенттерде қаңқа бұлшықеттеріне, оның ішінде миалгияға, миопатияға (миозитті қоса) және сирек жағдайларда жедел бүйрек жеткіліксіздігі бар немесе онсыз рабдомиолизге барлық дозаларда, әсіресе > 20 мг дозаларда әсер ету туралы хабарланды. ГМГ–КоА–редуктаза тежегіштерімен біріктіріп эзетимибті қабылдау кезінде рабдомиолиздің өте сирек жағдайлары туралы хабарламалар бар. Осы препараттар топтарының фармакодинамикалық өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайды, оларды бірге қолданған кезде ерекше назар аудару керек. Басқа ГМГ–КоА – редуктаза тежегіштеріндегідей, тіркеуден кейінгі кезеңде Розувастатин-Тева препаратын қабылдау аясында рабдомиолиздің хабарланған жағдайларының жиілігі белгіленген 40 мг дозада жоғары.

#### *Креатинкиназаны анықтау*

КК қарқынды дене жаттығуларынан кейін немесе алынған нәтижелерді қате түсіндіруге әкелуі мүмкін КК ұлғаюының басқа да ықтимал себептері болған кезде өлшеуге болмайды. Егер КК бастапқы деңгейі 5-7 күннен кейін айтарлықтай жоғарылаған жағдайда (қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе жоғары), қайта өлшеу жүргізу керек. Егер қайталама тест КК бастапқы деңгейін растаса (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда 5 еседен артық жоғары болса), емді бастамаған жөн.

*Сақтықпен* Розувастатин-Тева препараты, басқа ГМГ–КоА – редуктаза тежегіштері сияқты, миопатияға/рабдомиолизге бейімділігі бар пациенттерге тағайындалуы тиіс. Бүйрек функциясының бұзылуы, гипотиреоз, туа біткен бұлшықет бұзылыстарына жеке немесе генетикалық бейімділік, басқа ГМГ–КоА – редуктаза тежегіштерін немесе фибраттарды пайдалану кезінде анамнезінде бұлшықет уыттылығының болуы, алкогольді шамадан тыс тұтыну, жасы >70 жыл, розувастатиннің плазмалық концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін жағдайлар, фибраттарды қатар қолдану бейім факторлары болып табылады.

Мұндай пациенттерде препаратпен емді пайда мен қауіп арақатынасын бағалау негізінде қарау керек, клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Егер КК деңгейлері бастапқы деңгейде айтарлықтай жоғарылаған болса (қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асып кету), емдеуді бастамау керек.

Пациентке бұлшықет ауыруы, бұлшықет әлсіздігі немесе құрысулар күтпеген жағдайда, әсіресе дімкәстік пен қызбамен үйлескенде дереу дәрігерге қаралу қажеттігі туралы хабарлау керек. Мұндай пациенттерде КК деңгейін анықтау керек. Егер КК деңгейі едәуір жоғарыласса (қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асып кетсе) немесе бұлшықет тарапынан симптомдар айқын байқалса және күнделікті жайсыздық тудырса (КФК деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асып кетпесе де), емді тоқтату керек. Егер симптомдар жоғалып, КК деңгейі нормаға оралса, Розувастатин-Тева препаратын немесе ГМГ–КоА–редуктаза басқа тежегіштерін аз дозада және пациентті мұқият бақылау кезінде қайта тағайындау туралы мәселені қарау керек. Симптомдар болмаған кезде КК деңгейін жоспарлы бақылау мақсатқа сай емес.

Проксимальді бұлшықеттердің тұрақты әлсіздігі және емдеу кезінде немесе статиндерді, оның ішінде розувастатинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін қан сарысуындағы КК деңгейінің жоғарылауы түріндегі клиникалық көріністеулері бар иммунитетпен байланысты некроздалған миопатияның өте сирек жағдайлары байқалды. Гемфиброзил, циклоспорин, никотин қышқылы, азолға қарсы зенге қарсы дәрілер, протеаза тежегіштері және макролидті антибиотиктерді қоса алғанда, басқа ГМГ–КоА–редуктаза тежегіштерін фиброй қышқылының туындыларымен біріктіріп қабылдаған пациенттерде миозит және миопатия жағдайларының көбеюі туралы

хабарланды. Гемфибозил кейбір ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерімен бірге тағайындағанда миопатияның пайда болу қаупін арттырады. Осылайша, Розувастатин-Тева препараты мен гемфибозилді бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды. Розувастатин-Тева препаратын фибраттармен немесе ниацинмен бірге қолданғанда ықтимал пайда мен қауіптің арақатынасы мұқият өлшенуі тиіс. 40 мг дозадағы Розувастатин фибраттармен қатар қолданғанда қарсы көрсетілімді.

Розувастатин-Тева препаратын жүйелі әсер ететін фузидий қышқылы препараттарымен бірге немесе осындай препараттармен емдеуді тоқтатқаннан кейін 7 күн ішінде қабылдауға болмайды. Жүйелі әсер ететін фузид қышқылы препараттарымен емдеу қажет деп танылған пациенттерде статиндермен емдеу фузидий қышқылымен емдеу кезінде үзілуі тиіс. Фузидий қышқылы мен статиндердің комбинациясын қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз жағдайлары (өліммен аяқталған бірнеше жағдайларды қоса) тіркелді. Бұлшықет әлсіздігі, ауырсыну немесе ауырсынатын сезімталдық симптомдары пайда болған кезде пациенттерге дереу медициналық көмекке жүгіну ұсынылады. Статинмен емдеуді фузидий қышқылының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін жеті күн өткен соң қайта бастауға болады. Жүйелі әсер ететін фузидий қышқылымен ұзақ емдеу қажет болатын ерекше жағдайларда, мысалы, ауыр инфекцияларды емдеу үшін Розувастатин-Тева препаратын және фузидий қышқылын бірге қабылдау қажеттілігін әрбір жеке жағдайда және мұқият медициналық бақылауда қарау керек.

Розувастатин-Тева миопатияны болжайтын немесе рабдомиолизге қатысты қайталама болып табылатын бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына бейім жедел ауыр аурулары бар пациенттерге (мысалы, сепсис, гипотония, ауыр операция, жарақат, ауыр метаболизмдік, эндокриндік және электролиттік бұзылулар немесе бақыланбайтын құрысулар) қабылдауға болмайды.

#### *Бауырға әсері*

Басқа ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштеріндегідей, алкогольдің шамадан тыс мөлшерін тұтынатын және/немесе анамнезінде бауыр ауруы бар пациенттер Розувастатин-Тева препаратын сақтықпен қабылдауы тиіс. Ем басталғанға дейін және ем жүргізгеннен кейін 3 айдан соң бауыр функциясының көрсеткіштерін анықтау ұсынылады. Егер қан сарысуы трансаминазаларының белсенділік деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе жоғары болса, Розувастатин-Тева препаратын қабылдауды тоқтату немесе оның дозасын азайту керек. Бауыр функциясының ауыр бұзылулары жағдайларын анықтау жиілігі (негізінен трансаминазалар деңгейінің артуын қоса алғанда) 40 мг дозаны қабылдағанда жоғары болады. Гипотиреоз немесе нефроздық синдром салдарынан гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде негізгі ауруларды емдеу Розувастатин-Тева препаратымен емдеу басталғанға дейін жүргізілуі тиіс.

#### *Нәсілдік топтар*

Фармакокинетикалық зерттеулер барысында розувастатиннің монғолоидты нәсілге әсері еуропеидтік нәсілге қарағанда жоғары екені атап өтілді.

#### *Протеаза тежегіштері*

Розувастатиннің жоғары жүйелік әсері оны ритонавирмен бірге протеазаның әртүрлі тежегіштерімен бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде байқалады. Протеаза тежегіштерін қабылдайтын АИТВ-мен ауыратын пациенттерге Розувастатин-Тева препаратын тағайындау кезінде емдеудің басында және Розувастатин-Тева препаратының дозаларын титрлеу кезінде липидтер деңгейін төмендетудің пайдасын да, қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылау қаупін де ескеру керек. Протеаза тежегіштерін қатар қабылдау Розувастатин-Тева препаратының дозасы түзетілгенге дейін ұсынылмайды.

#### *Өкпенің интерстициальді ауруы*

Статиндерді қолдану кезінде өкпенің интерстициальді ауруының бірлі-жарым жағдайлары, әсіресе ұзақ ем жүргізілген кезде хабарланды. Сипатталған белгілерге ентігу, құрғақ жөтел және жалпы нашарлау (шаршау, салмақ жоғалту және қызба) кіруі

мүмкін. Егер пациентте өкпенің интерстициальді ауруының дамуына күдік болса, статинмен емдеуді тоқтату керек.

#### *Лактоза көтере алмаушылығы*

Галактоза көтере алмаушылығы, Лапп лактаза тапшылығының немесе глюкоза мен галактоза мальабсорбциясының сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттер осы дәрілік препаратты қабылдамауы тиіс.

#### *2 типті қант диабеті*

Кейбір фактілер статиндердің қандағы глюкоза деңгейін жоғарылататынын және болашақта қант диабетін дамыту қаупі жоғары кейбір пациенттерде қант диабетін дұрыс емдеу қажет болатын гипергликемияны туындатуы мүмкін екенін көрсетеді. Алайда, бұл қауіп статиндерді қолданған кезде тамырлық асқынулар қаупінің төмендеуінен асып түседі, сондықтан ол статиндермен емдеуді тоқтатуға негіз болмауы тиіс. Аш қарынға қандағы глюкоза деңгейі 5,6 – 6,9 ммоль/л пациенттерде розувастатинмен емдеу қант диабеті ауруының жоғары қаупімен байланысты болды.

JUPITER зерттеуі шеңберінде қант диабетінің пайда болуының тіркелген жалпы жиілігі розувастатинді қолданумен топта 2,8% - ды және плацебо қабылдау тобында 2,3% - ды, негізінен аш қарынға глюкоза деңгейінің көрсеткіші 5,6-дан 6,9 ммоль/л-ге дейінгі пациенттерде құрады.

#### *Педиатриялық практикада қолдану*

Розувастатин қабылдайтын 6 жастан 17 жасқа дейінгі балалардағы Таннер шкаласы бойынша сызықтық өсуді (бой), дене салмағын, ДСИ (дене салмағының индексі) және жыныстық жетілудің қайталама сипаттамаларын бағалау екі жылдық кезеңмен шектеледі. Зерттелетін препаратты екі жыл қабылдағаннан кейін бой, салмақ, ДСИ және жыныстық жетілуге ешқандай әсер етпеді.

Розувастатин алған балалар мен жасөспірімдердің қатысуымен 52 аптаға созылған клиникалық зерттеуде креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегінен 10 есе артық) және жаттығулардан немесе дене белсенділігінің жоғарылауынан кейінгі бұлшықет симптомдары ересектердің қатысуымен клиникалық зерттеулерде алынған нәтижелермен салыстырғанда жиі байқалды.

### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

#### Бірге қолданған кезде розувастатиннің әсеріне басқа дәрілік препараттардың әсері

##### *Ақуыз тасымалдаушыларының тежегіштері*

Розувастатин - бұл OATP1B1 бауырдың қармау транспортері мен BCRP эффлюксті транспортерін қоса, белгілі бір ақуыз транспортерлеріне арналған субстрат болып табылады. Розувастатин-Тева препаратын және осы ақуыз транспортерлердің тежегіштері болып табылатын дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдау қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылауына және миопатияның даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

##### Циклоспорин

Бірге қолдану қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының 7 есе артуына әкеледі және циклоспориннің плазмалық концентрациясына әсер етпейді. Розувастатин-Тева препараты циклоспорин қабылдайтын пациенттерге қарсы көрсетілімді.

##### *Протеаза тежегіштері*

Өзара әрекеттесудің нүктелік механизмі белгісіз болғанымен, протеаз тежегіштерін бірге қабылдау розувастатин экспозициясының едәуір ұлғаюына әкелуі мүмкін. Дені сау еріктілерде құрамында екі протеаза тежегіші (300 мг атазанавир/100 мг ритонавир) бар біріктірілген препаратпен 10 мг розувастатинді бір мезгілде қолдану бойынша фармакокинетикалық зерттеу розувастатиннің AUC (0-24) («концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан) және ( $C_{max}$ ) (қан плазмасындағы ең жоғары

концентрация) шамамен үш есе немесе тиісінше жеті есе ұлғаюына әкелді. Розувастатин-Тева препаратын және протеаза тежегіштерінің кейбір біріктірілімін бірге қабылдау розувастатин әсерінің күтілетін артуы негізінде Розувастатин-Тева препаратының дозасын мұқият таңдағаннан кейін ғана жүзеге асырылуы мүмкін.

#### *Гемфиброзил және басқа гиполипидемиялық препараттар*

Розувастатин-Тева және гемфиброзил препараттарын бірге қабылдау розувастатиннің  $C_{max}$  және AUC екі есе өсуіне әкелді. Өзара әрекеттесудің спецификалық зерттеулерінен алынған деректер негізінде фенофибратпен клиникалық релевантты өзара әрекеттесулер күтілмейді, алайда фармакодинамикалық өзара әрекеттесу орын алуы мүмкін.

Гемфиброзил, фенофибрат, басқа фибраттар және ниациннің (никотин қышқылының) гиполипидемиялық дозалары (>немесе күніне 1 г-ға тең) ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерімен бірге қабылдаған кезде миопатияның даму қаупін арттырады, егер олар бөлек қабылданса, миопатияны туындатуы мүмкін. Розувастатиннің 40 мг дозасы фибраттармен қатар қолданғанда қолдануға болмайды. Мұндай бірлескен қабылдауды қажет ететін пациенттер үшін розувастатиннің бастапқы дозасы 5 мг болуы керек.

#### *Эзетимиб*

Розувастатин-Тева препаратын 10 мг және эзетимиба 10 мг дозада бірге қабылдау гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде AUC розувастатиннің 1,2 есе ұлғаюына әкелді. Жағымсыз әсерлердің пайда болуы тұрғысынан Розувастатин-Тева препараты мен эзетимиб арасындағы фармакодинамикалық өзара әрекеттесуді жоққа шығаруға болмайды.

#### *Антацидтер*

Құрамында алюминий және магний гидроксиді бар антацид суспензиялары мен Розувастатин-Тева препаратын бір мезгілде қолдану розувастатиннің плазмалық концентрациясының шамамен 50% - ға төмендеуіне әкеледі. Егер антацидтер розувастатинді қабылдағаннан кейін 2 сағаттан кейін қолданылса, бұл әсер әлсіз болады.

#### *Эритромицин*

Розувастатин-Тева препараты мен эритромицинді бір мезгілде қолдану розувастатиннің AUC(0 – t) 20% - ға және розувастатиннің  $C_{max}$  30% - ға төмендеуіне әкеледі. Мұндай өзара әрекеттесу эритромицин қабылдаудан туындаған ішек моторикасының күшеюі нәтижесінде пайда болуы мүмкін.

#### *P450 цитохромының ферменттері*

Розувастатин P450 цитохромы ферменттерінің тежегіші де, индукторы да болып табылмайды. Сонымен қатар, розувастатин ферменттер үшін әлсіз субстрат болып табылады. Осылайша, P450 цитохромының метаболизмімен байланысты өзара әрекеттесу күтілмейді. Розувастатин, флуконазол (CYP2C9 және CYP3A4 тежегіші) және кетоконазол (CYP2A6 CYP3A4 тежегіші) арасында клиникалық маңызды өзара әрекеттесу байқалған жоқ.

#### *Розувастатин дозасын түзетуді талап ететін өзара әрекеттесулер*

Егер Розувастатин-Тева препаратын және оның әсерін күшейтетін басқа дәрілік препараттарды бірге қабылдау қажет болса, Розувастатин-Тева препаратының дозасын түзету қажет. Егер Розувастатин-Тева препараты әсерінің шамамен екі есе немесе одан жоғары күшеюі күтілсе, оның бастапқы дозасы күніне бір рет 5 мг құрауы тиіс. Розувастатин-Тева препаратының ең жоғары күнделікті дозасы розувастатиннің күтілетін әсері өзара әрекеттесетін дәрілік препараттарсыз қабылданатын 40 мг дозаның әсерінен аспайтындай етіп түзетілуі тиіс, мысалы, гемфиброзилі бар Розувастатин-Тева препаратының 20 мг дозасы (1,9 есе ұлғаюы) және атазанавирмен/ритонавирмен бірге Розувастатин-Тева препаратының 10 мг дозасы (3,1 есе артуы).

**1-кесте.** Жарияланған клиникалық зерттеулерден бірге қолданған кезде дәрілік препараттардың розувастатиннің ықпалына әсері (AUC; шаманың кему тәртібімен)

Өзара әрекеттесуге кіретін препаратты дозалау схемасы	Розувастатиннің дозалау режимі	Розувастатин үшін AUC өзгеруі*
Циклоспорин 75 мг тәулігіне екі рет 200 мг-ға дейін тәулігіне екі рет, 6 ай ішінде	Тәулігіне бір рет 10 мг, 10 күн ішінде	7,1 есе ↑
Регорафениб 160 мг, күніне бір рет, 14 күн	5 мг, бір реттік доза	3,8 есе ↑
Атазанавир 300 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне бір рет, 8 күннен кейін	10 мг, бір реттік доза	3,1 есе ↑
Симепревир 150 мг, тәулігіне бір рет	10 мг, бір реттік доза, 7 күн ішінде	2,8 есе ↑
Велпатасвир күніне бір рет 100 мг	10 мг, бір реттік доза	2,7 есе ↑
Омбитасвир 25 мг / паритапревир 150 мг / ритонавир 100 мг күніне бір рет / дазабувир 400 мг күніне екі рет, 14 күн	5 мг, бір реттік доза	2,6 есе ↑
Гразопревир 200 мг / эльбасвир 50 мг күніне бір рет, 11 күн	10 мг, бір реттік доза	2,3 есе ↑
Глекапревир 400 мг / пибрентасвир 120 мг күніне бір рет, 7 күн	Күніне бір рет 5 мг, 7 күн	2,2 есе ↑
Лопинавир 400 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне екі рет, 17 күн ішінде	20 мг тәулігіне бір рет, 7 күн ішінде	2,1 есе ↑
Гемфиброзил 600 мг тәулігіне екі рет, 7 күн ішінде	80 мг, бір реттік доза	1,9 есе ↑
Элтромбопаг 75 мг күніне бір рет 10 күн ішінде	10 мг, бір реттік доза	1,6 есе ↑
Дарунавир 600 мг / ритонавир 100 мг тәулігіне екі рет 7 күн ішінде	Тәулігіне бір рет 10 мг, 7 күн	1,5 есе ↑
Типранавир 500 мг / ритонавир 200 мг / тәулігіне екі рет 11 күн ішінде	10 мг, бір реттік доза	1,4 есе ↑
Дронедарон күніне екі рет 400 мг	Қол жетімсіз	1,4 есе ↑
Итраконазол 200 мг тәулігіне бір рет 5 күн ішінде	10 мг, бір реттік доза	1,4 есе ↑**
Эзетимиб тәулігіне бір рет 10 мг, 14 күн ішінде	10 мг, тәулігіне бір рет, 14 күн ішінде	1,2 есе ↑**
Фосампренавир 700 мг / ритонавир 8 күн ішінде тәулігіне екі рет 100 мг	10 мг, бір реттік доза	↔
Алеглитазар 0,3 мг, 7 күн ішінде	40 мг, 7 күннен кейін	↔
Силимарин 140 мг тәулігіне үш рет 5 күн ішінде	10 мг, бір реттік доза	↔
Фенофибрат 67 мг тәулігіне үш рет 7 күн ішінде	10 мг, 7 күннен кейін	↔
Рифампицин 450 мг тәулігіне бір рет, 7 күн ішінде	20 мг, бір реттік доза	↔
Кетоконазол 200 мг тәулігіне екі рет, 7 күн ішінде	80 мг, бір реттік доза	↔
Флуконазол 200 мг тәулігіне бір рет 11 күн ішінде	80 мг, бір реттік доза	↔

Эритромицин 500 мг тәулігіне төрт рет, 7 күн ішінде	80 мг, бір реттік доза	28 % ↓
Байкалин 50 мг 14 күн ішінде күніне үш рет	20 мг, бір реттік доза	47 % ↓

\* x-еселік өзгеріс түрінде ұсынылған деректер розувастатинді басқа препараттармен бірге қабылдау мен бір ғана розувастатинді қабылдау арасындағы қарапайым арақатынасты білдіреді. % өзгеріс түрінде берілген деректер тек бір розувастатинді қабылдауға қатысты пайыздық айырмашылықты білдіреді.  
Өсім «↑» белгісімен, өзгерістердің болмауы «↓» белгісімен, ал төмендеу «↓» белгісімен белгіленді.  
\* \* Розувастатин-Тева препаратының әртүрлі дозаларында өзара әрекеттесуге бірнеше зерттеулер жүргізілді, кестеде ең маңызды қатынастар көрсетілген

#### Розувастатиннің бірге қолданылатын дәрілік препараттарға әсері

##### *К дәруменінің антагонистері*

Басқа ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштері жағдайындағыдай, Розувастатин-Тева препаратымен емнің басталуы немесе бір мезгілде К дәруменінің антагонистерін (мысалы, варфарин немесе кумарин қатарындағы басқа антикоагулянт) алатын пациенттерде оның дозасының ұлғаюы протромбиндік уақыттың халықаралық қалыптасқан қатынасының (ХҚҚ) ұлғаюына әкелуі мүмкін. Розувастатинді тоқтату немесе препарат дозасын төмендету ХҚҚ төмендеуіне әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайларда ХҚҚ мониторингін жүргізу ұсынылады.

##### *Пероральді контрацептивтер / гормональді алмастыратын ем*

Розувастатин мен пероральді контрацептивтерді бір мезгілде қолдану тиісінше этинилэстрадиолдың АUC пен норгестрелдің АUC 26% және 34% - ға арттырады. Плазмалық концентрацияның мұндай ұлғаюы пероральді контрацептивтердің дозасын таңдау кезінде ескерілуі тиіс. Алайда, бұл біріктірілім клиникалық зерттеулер кезінде кеңінен қолданылды және пациенттер жақсы қабылдады.

##### *Дигоксин*

Розувастатиннің дигоксинмен клиникалық маңызды өзара әрекеттесуі күтілмейді.

##### *Фузидий қышқылы*

Розувастатин мен фузидий қышқылының өзара әрекеттесуін зерттеу жүргізілген жоқ. Рабдомиолизді қоса алғанда, миопатия қаупі статиндермен жүйелі әсер ететін фузидий қышқылы препараттарын бір мезгілде қабылдау кезінде артуы мүмкін. Осы өзара әрекеттесу механизмі (фармакодинамикалық немесе фармакокинетикалық немесе екеуі де) қазіргі уақытта белгісіз. Осы біріктірілімді қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз туралы хабарламалар (өліммен аяқталған бірнеше жағдайларды қоса алғанда) тіркелді. Егер жүйелі әсер ететін фузидий қышқылымен емдеу талап етілсе, Розувастатин-Тева препаратымен емдеу фузидий қышқылымен емдеу кезінде үзілуі тиіс.

## **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

### *Жүктілік*

Розувастатин-Тева препараты жүктілік кезінде әйелдерге қарсы көрсетілді.

### *Бала емізу*

Розувастатин-Тева препаратын бала емізу кезінде әйелдерге қолдануға болмайды.

### *Фертильділігі*

Бала туу жасындағы әйелдер контрацепцияның тиісті әдістерін қолдануы керек. Холестерин және холестерин биосинтезінің басқа өнімдері шарананың дамуы үшін өте маңызды болғандықтан, ГМГ-КоА редуктазасын тежеудің ықтимал қаупі жүктілік кезінде емдеудің артықшылығынан асып түседі. Жануарларды зерттеу барысында репродуктивті жүйе үшін нақты туралы нақты уыттылық дәлелдері алынды. Егер жүктілік осы препаратты қабылдау кезінде пайда болса, емдеуді дереу тоқтату қажет.

Розувастатин егеуқұйрықтардың сүтімен бөлінді. Розувастатиннің адамда сүтпен бөлінетіні туралы деректер жоқ.

#### 4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері.

Көлік жүргізу немесе механизмдермен жұмыс істеу кезінде емдеу кезінде айналуы мүмкін екенін ескеру қажет.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Розувастатин-Тева препаратын қабылдау кезінде жағымсыз құбылыстар жеңіл және уақытша сипатқа ие. Бақыланатын клиникалық зерттеулер шеңберінде Розувастатин-Тева препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 4% - дан азы жағымсыз реакциялардың туындауы салдарынан зерттеуден шығарылды.

##### Кесте түріндегі жағымсыз реакциялар тізбесі

Кестеде клиникалық зерттеулерден және тіркеуден кейінгі көздерден алынған деректер негізінде розувастатин үшін жағымсыз реакциялар бейіні ұсынылған. Төменде атап көрсетілген жағымсыз реакциялар олардың туындау жиілігі мен ағзалар жүйелерінің класына (АЖК) сәйкес жіктелген.

Жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі мынадай түрде сараланған: жиі ( $\geq 1/100$  бастап  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$  бастап  $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10\ 000$  бастап  $< 1/1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ) және жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

2-кесте. Клиникалық зерттеулерден және тіркеуден кейінгі дереккөздерден алынған деректер негізінде жағымсыз дәрілік реакциялар

Ағзалар жүйелерінің класы	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек	Белгісіз
Қанайналым және лимфа жүйелерінің бұзылуы			Тромбоцитопения		
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			Ангиневроздық ісінуді қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары		
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	Қант диабеті <sup>1</sup>				
Психикалық бұзылулар					Депрессия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыру Бас айналу			Полинейропатия Жады жоғалуы	Шеткері полиневропатия Ұйқының бұзылуы (ұйқысыздық пен қорқынышты

					түстерді қоса)
<i>Тыныс алу жолдары, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар</i>					Жөтел Диспноэ
<i>АІЖ тарапынан бұзылулар</i>	Іш қатуы Жүрек айнуы Іштің ауыруы		Панкреатит		Диарея
<i>Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</i>			Бауыр трансаминазаларының жоғары деңгейі	Сарғаю Гепатит	
<i>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар</i>		Қышыну Бөртпе Есекжем			Стивенс-Джонсон синдромы
<i>Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</i>	Миалгия		Миопатия (миозитті қоса алғанда)  Рабдомиолиз Жегі тәрізді синдром Бұлшықеттің жыртылуы	Артралгия	Кейде үзіліспен асқынған байламды аппарат тарапынан бұзылулар  Иммунитетке байланысты некроздалған миопатия
<i>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</i>				Гематурия	
<i>Ұрпақ өрбіту жүйесі мен сүт бездері тарапынан бұзылулар</i>				Гинекомастия	
<i>Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы</i>	Астениялық синдром				Ісіну

бұзылулар					
-----------	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> Жиілігі қауіп факторларының болуына немесе болмауына байланысты (аш қарынға қандағы глюкоза деңгейі  $\geq 5,6$  ммоль/л, ДСИ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, триглицеридтердің жоғары деңгейі, анамнездегі гипертензия).

Басқа ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қолданғандағыдай, жағымсыз әсерлердің туындау жиілігі дозаға тәуелді сипатта болады.

### Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

#### *Бүйрекке әсері*

Тест-жолақтардың көмегімен анықталатын протеинурия көбінесе тубулярлы, Розувастатин-Тева препаратын алған пациенттерде байқалды. Несептегі ақуыз құрамының нөлден немесе іздерден ++ немесе одан да көп өзгеруі 10 және 20 мг препаратты қабылдағаннан кейін біраз уақыттан кейін пациенттердің  $< 1\%$  - ында және 40 мг препаратты қабылдаған пациенттердің шамамен  $3\%$  - ында байқалды. 20 мг препаратты қабылдау кезінде нөлден немесе іздерден + - ке дейін шамалы жоғарылау байқалды. Көптеген жағдайларда протеинурия емдеу жалғасқан кезде төмендейді немесе жоғалады. Бүгінгі күні қол жетімді клиникалық сынақ деректері мен тіркеуден кейінгі бақылауларға шолу протеинурия мен бүйректің жедел немесе үдемелі ауруы арасындағы себеп-салдарлық байланысты анықтаған жоқ.

Розувастатин-Тева препаратын қабылдаған пациенттерде гематурия байқалды және клиникалық деректерге сәйкес бұл құбылыстың пайда болу жиілігі төмен.

#### *Қаңқа бұлшықетіне әсер ету*

Барлық дозаларда, әсіресе  $> 20$  мг дозаларда Розувастатин-Тева препаратымен ем қабылдаған пациенттерде қаңқа бұлшықеттеріне, оның ішінде миалгияға, миопатияға (миозитті қоса) және жедел бүйрек жеткіліксіздігі бар немесе онсыз сирек жағдайларда рабдомиолизге әсер ету туралы хабарланды.

Розувастатин қабылдайтын пациенттерде креатинкиназа деңгейінің дозаға тәуелді жоғарылауы туралы хабарланды, бұл ретте көптеген жағдайлар жеңіл дәрежеде ауыр, симптомсыз және қайтымды болды. Креатинкиназа деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 5 еседен артық жоғарылаған жағдайда Розувастатин-Тева препаратымен емдеуді тоқтату қажет.

#### *Бауырға әсері*

Басқа ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін қолданғандағыдай, розувастатинді қабылдайтын пациенттердің аз санында трансаминазалар деңгейінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалды, бұл ретте көптеген жағдайлар жеңіл дәрежеде ауыр, симптомсыз және қайтымды болды.

*Статиндер тобының басқа препараттарын қолдану кезінде мынадай қолайсыз құбылыстар туралы хабарланды:*

#### *Жыныстық функцияның бұзылуы.*

Өкпенің интерстициальді ауруының сирек жағдайлары, әсіресе статиндермен ұзақ емдегенде.

Рабдомиолиз жағдайларын, бүйрек пен бауырдың ауыр ауруларын (негізінен трансаминазалар деңгейінің жоғарылауын қоса) тіркеу коэффициенті 40 мг-ға тең дозаны қабылдау кезінде жоғары болды.

#### *Балалар*

Балалар мен жасөспірімдердің қатысуымен 52 аптаға созылатын клиникалық зерттеу барысында креатинкиназа деңгейінің қалыптың жоғарғы шегінен 10 еседен астам жоғарылауы және жаттығулардан немесе дене белсенділігінің жоғарылауынан кейінгі бұлшықет симптомдары ересектер пациенттерімен салыстырғанда балалар мен

жасөспірімдерде жиі байқалды. Басқа аспектілерде розувастатиннің қауіпсіздік бейіні балалар мен жасөспірімдерде ересектермен салыстырғанда бірдей болды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препарат тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы Ұлттық хабарлау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасында жағымсыз реакциялар туралы ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК-ға (интернет-сайт <https://www.ndda.kz/>) хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясында Денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі федералдық қызметке (интернет-сайт <https://roszdravnadzor.gov.ru/>) жағымсыз реакциялар туралы хабарлау ұсынылады.

Беларусь Республикасында жағымсыз реакциялар туралы «Денсаулық сақтаудағы сараптамалар мен сынақтар орталығы» РУК Республикалық клиникалық-фармакологиялық зертханасына (интернет-сайт <https://www.rceth.by/>) хабарлау ұсынылады.

Армения Республикасында жағымсыз реакциялар туралы «Дәрілер мен медициналық технологияларды сараптау ғылыми орталығына» (интернет-сайт [www.pharm.am](http://www.pharm.am)) хабарлау ұсынылады.

Қырғыз Республикасында жағымсыз реакциялар туралы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік заттар және медициналық бұйымдар департаментіне (интернет-сайт <http://www.pharm.kg/>) хабарлау ұсынылады.

#### **4.9 Артық дозалануы**

*Симптомдары* - жағымсыз әсерлер симптомдарының айқындылығы

*Емі* - симптоматикалық және демеу шаралары. Бауыр функциясын және КФК деңгейін бақылау қажет. Гемодиализдің тиімді болуы екіталай.

### **5. Фармакологиялық қасиеттері**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Липид- модификациялайтын препараттар. Липид-модификациялайтын препараттар, қарапайымдар. НМГ-СоА редуктаза тежегіштері. Розувастатин.

АТХ коды С10АА07

##### *5.1.1. Әсер ету механизмі*

Розувастатин - 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-ны холестериннің ізашары мевалонатқа айналдыратын ГМГ-КоА редуктаза ферментінің селективті, бәсекеге қабілетті тежегіші болып табылады. Холестерин синтезі (ХС) жүзеге асырылатын бауыр розувастатиннің негізгі нысанасы болып табылады. Розувастатин бауыр жасушаларының бетіндегі ТТЛП рецепторларының санын көбейту арқылы төмен тығыздықтағы липопротеиндердің (ТТЛП) алынуы мен катаболизмін жақсартады, сонымен қатар ТӨТЛП синтезін тежейді, осылайша ТӨТЛП және ТТЛП жалпы санын азайтады.

##### *5.1.2. Фармакодинамикалық әсерлері*

Розувастатин-Тева ТТЛП (ХС-ТТЛП) холестеринінің, жалпы холестериннің, триглицеридтердің (ТГ) жоғары мөлшерін төмендетеді, тығыздығы жоғары липопротеиндердің холестерин мөлшерін (ХС-ЖТЛП) жоғарылатады, сондай-ақ

аполипопротеин В (АпоВ), ХС-ЖТЛП емес, ХС-ТӨТЛП, ТГ-ТӨТЛП мөлшерін төмендетеді және А-І (АпоА-І) аполипопротеин деңгейін арттырады, ХС-ТТЛП/ХС-ЖТЛП арақатынасын, жалпы ХС/ХС-ЖТЛП және ХС-ЖТЛП емес/ ХС-ЖТЛП арақатынасын және АпоВ/АпоА-І арақатынасын төмендетеді.

*3-кесте. Бастапқы гиперхолестеринемиясы бар пациенттердегі дозаға тәуелділік (Іа және Ів типі) (бастапқы деңгейден түзетілген орташа пайыздық өзгеріс)*

Доза	Саны	ХС-ТТЛП	Жалпы холестерин	ХС-ТЖЛП	Триглицерид	ХС-ТЖЛП емес	АпоВ	АпоА-І
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

Емдік әсері Розувастатин-Тева препаратымен емдеу басталғаннан кейін бір апта ішінде пайда болады және емдеудің 2 аптасынан кейін мүмкін болатын ең жоғары әсердің 90% - ына қол жеткізіледі. Еі жоғары емдік әсерге әдетте 4-ші аптада қол жеткізіледі және үнемі қабылдау кезінде сақталады.

#### *5.1.3. Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік*

Розувастатин-Тева гиперхолестеринемиясы бар ересек пациенттерде, нәсіліне, жынысына немесе жасына қарамастан, гипертриглицеридемиясы бар немесе жоқ ересек пациенттерде және қант диабеті бар немесе отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің арнайы топтары үшін тиімді.

Зерттеудің ІІІ фазасының біріктірілген деректеріне сәйкес Розувастатин-Тева препараты атеросклерозды зерттеу жөніндегі Еуропалық қоғамның нысаналы бағдарлары болып табылатын Іа және Ів типті гиперхолестеринемиясы бар (ХС-ТТЛП орташа бастапқы мәні шамамен 4,8 ммоль/л) пациенттердің көпшілігін емдеуде тиімділігін көрсетті (ЕАС; 1998). 10 мг дозада препаратпен ем қабылдаған пациенттердің 80%-ға жуығы ХС-ТТЛП деңгейлері үшін ЕАС нысаналы көрсеткіштеріне қол жеткізді (<3 ммоль/л).

Ірі зерттеуде гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 435 пациенттің қатысуымен пациенттер күшейтілген титрлеу режимінде 20-дан 80 мг дейінгі дозада Розувастатин-Тева препаратын алды. Барлық дозалар нысаналы көрсеткіштерге қол жеткізу үшін липидтердің параметрлері мен еміне оң әсерін көрсетті. Күнделікті 40 мг дозаға дейін титрлеуден кейін (12 апта емдеу) ХС-ЛПНП деңгейі 53% - ға төмендеді. Пациенттердің 33% ХС-ТТЛП (<3 ммоль/л) деңгейлері үшін ЕАС басшылығымен регламенттелетін көрсеткіштерге қол жеткізді.

Титрлеуді күшейте отырып, ашық зерттеу шеңберінде гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиядан зардап шегетін 42 пациентте (8 бала пациентті қоса алғанда) 20-дан 40 мг дейінгі дозада Розувастатин-Тева препаратына жауапты бағалау жүргізілді. Жалпы популяцияда ХС-ТТЛП деңгейінің орташа төмендеуі 22% - ды құрады.

Пациенттердің саны шектеулі клиникалық зерттеулер барысында Розувастатин-Тева препараты фенофибратпен бірге пайдалану кезінде триглицеридтер деңгейінің төмендеуі кезінде және ниацинмен үйлесімде ХС-ТЖЛП деңгейінің жоғарылауы кезінде қосымша тиімділігінің болуын көрсетті.

Көп орталықты салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуде (МЕТЕОР) жүректің ишемиялық ауруының даму қаупі төмен (Фрамингем шкаласы бойынша анықталады 10 жыл бойы < 10% қауіп-қатер), ХС-ТТЛП орташа деңгейі 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), бірақ субклиникалық атеросклерозы бар (күретамырдың интимо-

медиаьдi қабатының қалыңдығымен анықталатын) 45 пен 70 жас аралығындағы 984 пациент күніне бір рет 40 мг дейінгі дозада розувастатинді және 2 жыл бойы плацебо қабылдайтын топқа рандомизацияланды.

Розувастатин плацебомен салыстырғанда күретамырдың 12 аймағының интимо- медиа кешенінің барынша қалыңдығының өсу жылдамдығын едәуір баяулатты-жылына 0,0145 мм (СА 95%-0,0196 – - 0,0093; P <0,0001). Бастапқы деңгеймен салыстырғанда өзгеріс плацебо тобындағы жылына + 0,0131 мм (жылына 1,12 % (p <0,0001)) үдеумен салыстырғанда розувастатин тобында жылына 0,0014 мм (жылына –0,12%, бұл маңызды емес) құрады. Қазіргі уақытта интима медиа кешенінің қалыңдығының төмендеуі мен жүрек-қантамыр аурулары қаупінің төмендеуі арасында тікелей байланыс табылған жоқ. METEOR зерттеуі шеңберінде зерттелетін популяция жүректің ишемиялық ауруы ауруының қаупі төмен аймақта орналасқан және 40 мг дозада Розувастатин-Тева препаратымен емдеу үшін нысаналы популяция болып табылмайды. 40 мг доза жүрек-қантамыр ауруларының жоғары қаупі бар ауыр гиперхолестеринемиясы бар пациенттерге ғана тағайындалуы тиіс.

Бастапқы профилактика үшін статиндерді пайдалануды негіздеу үшін розувастатинді (JUPITER) бағалауды интервенциялық зерттеу шеңберінде 17 802 ер адамда (≥ 50 жас) және әйелдерде (≥ 60 жас) атеросклероз аясында жүрек-қантамыр ауруларының негізгі құбылыстарының пайда болуына розувастатиннің әсерін бағалау жүргізілді. Зерттеуге қатысушылар кездейсоқ түрде плацебо (n = 8901) қабылдаумен топқа және күніне бір рет (n = 8901) 20 мг дозада розувастатинді қолданумен топқа бөлінді және пациенттердің осы топтарын бақылау орташа есеппен 2 жыл жүргізілді. ТТЛП холестеринінің концентрациясы плацебо қабылдау тобымен салыстырғанда розувастатинді қолдана отырып, топта 45% - ға (p <0,001) төмендеді.

Фрамингем бойынша > 20 % (1558 субъект) қаупі жоғары пациенттердің қосалқы тобын ретроспективті талдауда плацебомен салыстырғанда розувастатинмен емдеу кезінде жүрек-қантамыр ауруларынан, инсульттан және миокард инфарктісінен (p = 0,028) болатын өлім-жітімнің аралас соңғы нүктесіне жетудің айтарлықтай төмендегені байқалды. Оқиғалар жиілігінде 1000 пациент-жылға қауіптің абсолюттік төмендеуі 8,8 құрады. Жалпы өлім-жітім жоғары қауіп тобында өзгеріссіз қалды (p = 0,193). Қауіп жоғары пациенттердің қосалқы тобын ретроспективті талдауда (барлығы 9302 пациент) және SCORE шкаласы бойынша қауіптің негізгі мәні (10 жыл ішінде өлімге әкелетін жүрек-қантамыр ауруларының қаупін бағалау үшін әзірленген шкала) ≥ 5 % (65 жастан асқан субъектілерді қосу үшін кеңейтілген) плацебоға қарағанда розувастатинмен емдеу кезінде жүрек-қантамыр ауруларынан, инсульттан және миокард инфарктісінен (p = 0,0003) өлімнің біріктірілген соңғы нүктесінің айтарлықтай төмендегені байқалды. 1000 пациент-жылға оқиғалардың жиілігіне қатердің абсолюттік төмендеуі 5,1 құрады. Жалпы өлім-жітім жоғары қауіп тобында өзгеріссіз қалды (p = 0,076).

JUPITER зерттеуі шеңберінде розувастатин қабылдау тобындағы субъектілердің 6,6% - ы және плацебо қабылдау тобындағы субъектілердің 6,2% - ы жағымсыз құбылыстардың дамуына байланысты терапияны тоқтатты. Емді тоқтатуға әкелген ең көп таралған қолайсыз құбылыстар: миалгия (розувастатин тобында 0,3%, плацебо тобында 0,2%), іштің ауыруы (розувастатин тобында 0,03%, плацебо тобында 0,02%) және бөртпе (розувастатин тобында 0,02%, плацебо тобында 0,03%). Плацебодан асатын немесе оған тең мөлшерде жиі кездесетін қолайсыз құбылыстар: несеп шығару жолдарының инфекциясы (розувастатин тобында 8,7%, плацебо тобында 8,6%), ринофарингит (розувастатин тобында 7,6%, плацебо тобында 7,2%), арқаның ауыруы (розувастатин тобында 7,6%, плацебо тобында 6,9%) және миалгия (розувастатин тобында 7,6%, плацебо тобында 6,6%).

#### 5.1.4. Балалар

Салыстырмалы жасырын рандомизацияланған көп орталықты плацебо-бақыланатын 12 апталық зерттеуде (n = 176, 97 еркек және 79 әйел), кейіннен 40 апталық (n = 173, 96

еркек және 77 әйел) розувастатинді титрлеу фазасымен, 10 жастан 17 жасқа дейінгі пациенттер (II-V Таннер шкаласы, әйел жынысы, бірінші етеккір басталғаннан кейін кемінде 1 жыл) гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемия 12 апта бойы күн сайын 5, 10 немесе 20 мг дозада розувастатин немесе плацебо алды, содан кейін барлығы 40 апта бойы күн сайын розувастатин алды. Зерттеуге енгізілген кезде пациенттердің шамамен 30% - ы 10-13 жас аралығында болды және шамамен 17, 18, 40 және 25% сәйкесінше Таннердің II, III, IV және V шкалаларына сәйкес келді.

Розувастатинді 5, 10 және 20 мг дозаларда қабылдаған кезде ХС-ТТЛП деңгейлері плацебо алған кезде 0,7% - бен салыстырғанда тиісінше 38,3, 44,6 және 50,0% - ға төмендеді.

40 апталық ашық титрлеу аяқталғаннан кейін күніне бір рет 20 мг ең жоғары дозаға қол жеткізу үшін 173 пациенттің 70-і (40,5 %) ХС-ТТЛП деңгейіне 2,8 ммоль/л-ден кем жетті. Зерттелетін препаратты 52 аптадан кейін бойға, салмаққа, дене салмағының индексіне және жыныстық жетілуге ешқандай әсер етпеді. Осы зерттеу (n = 176) сирек жағымсыз реакцияларды салыстыру үшін жарамсыз болды.

Розувастатинді зерттеу 6 жастан 17 жасқа дейінгі гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар 198 баланың (88 еркек және 110 әйел пациент, Таннер бойынша кезең <II-V) қатысуымен нысаналы көрсеткіштерді іріктегенге дейін титрлеуді 2 жылдық ашық зерттеу шеңберінде жүргізілді. Барлық пациенттер үшін розувастатиннің бастапқы дозасы 5 мг құрады. 6 жастан 9 жасқа дейінгі пациенттер (n = 64) розувастатинді күніне бір рет 10 мг ең жоғары дозаға дейін және 10 жастан 17 жасқа дейінгі пациенттер (n = 134) күніне бір рет 20 мг ең жоғары дозаға дейін қабылдауы мүмкін.

Розувастатинмен 24 ай емдегеннен кейін бастапқы мәнмен салыстырғанда ХС-ТТЛП концентрациясының төмендеуінің орташа пайыздық мәні (ең аз квадраттар (ЕАК) әдісімен алынған) 43% құрады (бастапқы деңгей: 236 мг/дл, 24-ші ай: 133 мг/дл). Әрбір жас тобы үшін бастапқы мәнмен салыстырғанда ХС-ТТЛП концентрациясының төмендеуінің орташа пайыздық мәні (ЕАК кезінде алынған) - 6 жастан 10 жасқа дейінгі, 10 жастан 14 жасқа дейінгі және 14 жастан 18 жасқа дейінгі жас топтарында 43 % (бастапқы деңгей: 234 мг/дл, 24-ші ай: 124 мг/дл), – 45 % (бастапқы деңгей: 234 мг/дл, 24-ші ай: 124 мг/дл) және тиісінше 35 % (бастапқы деңгей: 241 мг/дл, 24-ші ай: 153 мг/дл).

5, 10 және 20 мг дозадағы розувастатин сондай-ақ мынадай қайталама липидті және липопротеинді айнымалылар үшін бастапқы деңгейден статистикалық маңызды орташа өзгерістерге жетті: ХС-ТЖЛП, жалпы холестерин, ХС-ТЖЛП емес, ХС-ТТЛП/ХС-ТТЛП, жалпы холестерин/ХС-ТЖЛП, жалпы триглицерид/ХС-ТЖЛП, ХС-ТЖЛП емес/ХС-ТЖЛП, АпоВ, АпоВ/Апо-І. Бұл өзгерістер липидтік реакцияларды жақсартуға бағытталған және 2 жыл бойы сақталды.

Зерттелетін препаратты алған 24 айдан кейін бойдың өсуіне, салмағына, дене салмағының индексіне және жыныстық жетілуіне әсері анықталған жоқ.

Рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, көп орталықты айқаспалы плацебо бақыланатын зерттеу аясында гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиямен ауыратын 14 бала мен жасөспірімдердің (6 жастан 17 жасқа дейінгі) қатысуымен плацебоға қарағанда күніне бір рет 20 мг дозада розувастатин сынағы жүргізілді. Зерттеуге диетаның белсенді 4 апталық кіріспе кезеңі кірді, оның барысында пациенттер 10 мг дозада розувастатин алды, алдыңғы немесе кейінгі 6 апталық плацебо кезеңімен 20 мг дозада розувастатинмен емдеудің 6 апталық кезеңінен тұратын айқаспалы фаза, 12 апталық қолдау кезеңі, оның барысында барлық пациенттер 20 мг розувастатин алды. Эзетимибпен немесе аферезбен емдеу жөніндегі зерттеулерге енгізілген пациенттер зерттеу барысында розувастатинді зерттеуге қатысуды жалғастырды.

Статистикалық маңызды (p = 0,005) ХС-ТТЛП деңгейінің төмендеуі (22,3 %, 85,4 мг/дл

немесе 2,2 ммоль/л) плацебомен салыстырғанда 20 мг дозада розувастатинмен 6 аптадан кейін байқалды. Сондай-ақ жалпы холестерин (20,1 %,  $p = 0,003$ ), ХС-ТЖЛП емес (22,9 %,  $p = 0,003$ ) және АпоВ (17,1 %,  $p = 0,024$ ) деңгейлерінің статистикалық маңызды төмендеуі байқалды.

Сондай-ақ плацебомен салыстырғанда 20 мг розувастатин дозасымен 6 аптадан кейін тетраглициридтер, ХС-ТТЛП/ХС-ТЖЛП, жалпы холестерин/ХС-ТЖЛП, ХС-ТЖЛП емес/ХС-ТЖЛП және АпоВ/АпоА-I деңгейлерінің төмендеуі байқалды. 20 мг розувастатин дозасымен емдеудің 6 аптасынан кейін және плацебо емдеудің 6 аптасынан кейін ХС-ТТЛП деңгейінің төмендеуі үздіксіз емнің 12 аптасы бойы сақталды. Бір пациентте дозаны арттырғаннан кейін 40 мг дозада 6 аптадан кейін ХС-ТТЛП (8,0 %), жалпы холестерин (6,7 %) және ХС-ТЖЛП емес (7,4 %) деңгейлерінің одан әрі төмендеуі байқалды.

Кеңейтілген ашық емдеу барысында 90 аптаға дейін 20 мг розувастатин ем қабылдаған осы пациенттердің 9-ында х-ТТЛП деңгейінің төмендеуі -12,1-ден -21,3% - ға дейінгі ауқымда сақталды.

Гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиядан зардап шегетін, күшті титрленетін ашық зерттеудегі бағаланатын 7 бала мен жасөспірімде (8-ден 17 жасқа дейін) 20 мг дозада розувастатинмен 6 аптадан кейін бастапқы деңгейден ХС-ТТЛП (21,0%), жалпы холестерин (19,2 %) және ХС-ТЖЛП емес (21,0 %) деңгейінің төмендеу пайызы гомозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдерде жоғарыда аталған зерттеуде байқалғанға сәйкес келді

Еуропалық дәрілік заттар жөніндегі агенттік гомозиготты отбасылық гиперхолестеринемияны, бастапқы біріктірілген (аралас) дислипидемияны емдеуде және жүрек-қантамыр ауруларының алдын алуда балалардың барлық қосалқы топтарында розувастатинмен жүргізілген зерттеулер нәтижелерін ұсыну міндетінен бас тартты.

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

### **5.2.1. Сіңуі**

Қан плазмасындағы розувастатиннің ең жоғары концентрациясына пероральді қабылдағаннан кейін шамамен 5 сағаттан соң қол жеткізіледі. Абсолютті биожетімділік шамамен 20% құрайды.

### **5.2.2. Таралуы**

Розувастатин негізінен бауыр арқылы сіңеді. Розувастатиннің таралу көлемі шамамен 134 л құрайды. Розувастатиннің шамамен 90% плазма ақуыздарымен, негізінен альбуминмен байланысады.

### **5.2.3 Биотрансформациясы**

Розувастатин шектеулі метаболизмге ұшырайды (шамамен 10%). Адамның бауыр жасушаларын қолдана отырып, *in vitro* метаболизмін зерттеуде розувастатин Р450 цитохромы жүйесінің ферменттерімен метаболизм үшін бейінді емес субстрат екендігі анықталды. СYP2C9 розувастатин метаболизміне қатысатын негізгі изоэнзим болып табылады. СYP2C19, СYP3A4 және СYP2D6 ферменттері метаболизмге аз дәрежеде тартылған.

Розувастатиннің негізгі метаболиттері N-десметил және лактон метаболиттері болып табылады. N-десметил розувастатинге қарағанда шамамен 50% аз белсенді, лактон метаболиттері фармакологиялық белсенді емес. Айналымдағы ГМГ-КоА - редуктазаны тежеу бойынша фармакологиялық белсенділіктің 90% - дан астамы розувастатинмен, қалғаны оның метаболиттерімен қамтамасыз етіледі.

### **5.2.4 Элиминациясы**

Розувастатин дозасының шамамен 90% - ы өзгермеген түрде нәжіспен (сіңірілген және сіңірілмеген розувастатинді қоса алғанда) шығарылады. Қалған бөлігі, шамамен 5%, несеппен өзгеріссіз шығарылады. Плазманың жартылай шығарылу кезеңі ( $t_{1/2}$ ) шамамен

19 сағатты құрайды. Препараттың дозасы ұлғайған кезде жартылай шығарылу кезеңі өзгермейді. Орташа геометриялық плазмалық клиренсі шамамен 50 литр/сағ (вариация коэффициенті 21.7%). Басқа ГМГ-КоА - редуктаза тежегіштеріндегідей, розувастатинді бауырмен қармау процесіне холестериннің жарғақшалық тасымалдаушысы (ОАТР-С тасымалдаушысы) қатысады, ол Розувастатин-Тева препаратының бауыр элиминациясында маңызды рөл атқарады.

#### **5.2.5 Дозаға тәуелдігі (тәуелсіздігі)**

Розувастатиннің жүйелік экспозициясы дозаға пропорционалды түрде артады.

Көп реттік дозаларды қабылдағаннан кейін фармакокинетика параметрлерінде ешқандай өзгерістер байқалған жоқ.

#### Пациенттердің ерекше популяциялары

##### *Жасы мен жынысы*

Ересек пациенттердің жасы мен жынысының розувастатин фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсері байқалған жоқ. Гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдерге әсер ету дислипидемиясы бар ересек пациенттерге қарағанда ұқсас немесе төмен болып көрінеді.

##### *Нәсілі*

Фармакокинетикалық зерттеулер барысында еуропелидтік нәсілге қарағанда азиялық тектес пациенттерде (жапондар, қытайлар, филиппиндіктер, вьетнамдықтар және корейлер) АUC және  $C_{max}$  медианасының шамамен екі есе жоғарылауы байқалды. Азиялық-үнді тектес пациенттерде АUC және  $C_{max}$  медианасының 1,3 есе ұлғаюы байқалды. Популяцияны фармакокинетикалық талдау еуропеидті және негроидты нәсіл топтары арасында фармакокинетикада клиникалық маңызды айырмашылықтардың жоқтығын анықтады.

##### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Ауырлығы әртүрлі дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде бүйрек жеткіліксіздігі жеңілден орташа дәрежеге дейін розувастатин немесе қан плазмасындағы N-десметил метаболитінің концентрациясына әсер етпеді. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары ( $CrCl < 30$  мл/мин) бар пациенттерде сау еріктілермен салыстырғанда қан плазмасындағы концентрацияның 3 есе артуы және N-десметил метаболиттері концентрациясының 9 есе артуы болды. Гемодиализдегі пациенттерде қан плазмасындағы розувастатиннің тұрақты күйіндегі плазманың концентрациясы сау еріктілерге қарағанда шамамен 50% жоғары болды.

##### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Ауырлығы әртүрлі дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7 балл және одан төмен пациенттерде розувастатиннің жоғары әсерінің дәлелі болған жоқ. Алайда, Чайлд-Пью шкаласы бойынша 8 және 9 баллы бар 2 пациентте жүйелік әсердің Чайлд-Пью шкаласы бойынша неғұрлым төмен балдары бар басқа пациенттермен салыстырғанда кемінде 2 есе жоғарылауы тіркелді. Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9-дан жоғары балл жинаған емделушілерде препаратты қолдану тәжірибесі жоқ.

##### *Генетикалық полиморфизм.*

ГМГ-КоА - редуктаза тежегіштерінің таралуы, розувастатинді қоса алғанда, ОАТР1В1 және ВСRР тасымалдағыш ақуыздарын қамтиды. SLCO1В1 (ОАТР1В1) және/немесе АВСG2 (ВСRР) генетикалық полиморфизмі бар пациенттерде розувастатиннің жоғары әсер ету қаупі бар. SLCO1В1 с.521СС және АВСG2 с.421АА жеке полиморфизмі SLCO1В1 с.521ТТ немесе АВСG2 с.421СС генотиптерімен салыстырғанда розувастатиннің (АUC) жоғары әсерімен байланысты. Бұл ерекше генотип клиникалық тәжірибеде бекітілмеген, бірақ полиморфизмнің ұқсас ерекше түрлері бар пациенттерге Розувастатин-Тева препаратының күнделікті дозасын төмендету ұсынылады.

##### *Балалар*

10-нан 17-ге дейінгі және 6-дан 17 жасқа дейінгі (барлығы 214 пациент) гетерозиготалы отбасылық гиперхолестеринемиясы бар балалардың қатысуымен розувастатиннің екі фармакокинетикалық зерттеулері (таблетка түрінде) балаларға әсер ересек пациенттерге әсер етумен салыстырмалы немесе төмен екенін көрсетті. Розувастатиннің әсері 2 жылдық кезең ішінде дозаға және уақытқа қатысты болжамды болды.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Клиникаға дейінгі зерттеулерге сәйкес, дәстүрлі фармакологиялық қауіпсіздік, гендік уыттылыққа және канцерогенділікке әлеуетті зерттеулер негізінде адамдар үшін ерекше қауіптер табылған жоқ. hERG әсерін анықтауға арналған жеке сынақтар жүргізілген жоқ.

Клиникалық зерттеулерде байқалмаған, бірақ клиникалық әсер ету деңгейіне ұқсас әсер ету деңгейі кезінде жануарлар зерттеулерінде байқалған жағымсыз реакциялар мынадай болды: қайталанған дозалардағы уыттылық зерттеулерінде тышқандарда, егеуқұйрықтарда розувастатиннің фармакологиялық әсеріне байланысты бауырдың гистопатологиялық өзгерістері байқалды және шамалы деңгейде өт қабына әсер еткенде иттерде байқалды, бірақ маймылдарда байқалмады. Сонымен қатар, маймылдар мен иттерде анағұрлым жоғары дозаларда тестикулярлық уыттылық байқалды. Репродуктивті уыттылық аналық үшін уытты дозаларда байқалатын балалардың көлемі, балалардың салмағы және олардың өміршеңдігі төмендеген егеуқұйрықтарда анықталды, онда жүйелік әсер емдік әсер ету деңгейінен бірнеше есе жоғары болды.

## **6. Фармацевтикалық қасиеттері**

### **6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

Микрокристалды целлюлоза (Avicel PH 102),

Лактоза моногидраты (Tabletose 80),

Кросповидон В типі (Polyplasone XL 10),

Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel LXF),

Натрий гидрокарбонаты,

Магний стеараты.

*5 мг дозаға арналған қабықтың құрамы: Opadry II сары 33K82698*

Лактоза моногидраты,

Гипромеллоза бср,

Титанның қостотығы (E 171),

Триацетин,

Темірдің сары тотығы (E172)

*10 мг, 20 мг, 40 мг дозаларға арналған қабықтың құрамы: Opadry II Pink 30K84560*

Лактоза моногидраты,

Гипроксипропилметилцеллюлоза 2910 / гипромеллоза бср,

Титанның қостотығы (E 171),

Триацетин,

Темірдің қызыл тотығы (E172)

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысы жоқ

### **6.3 Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

#### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

25°C-ден аспайтын температурада сақтау қажет.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

#### **6.5 Бірінші қаптаманың сипаты мен ішіндегісі**

10 таблеткадан поливинилхлоридті/поливинилиденхлоридті/алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға немесе бағдарланған полиамидтен/алюминий фольгадан/поливинилхлоридтен жасалған қаптамаға салады.

3 (5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг дозасы үшін) немесе 9 (10 және 20 мг дозасы үшін) пішінді ұяшықты қаптамадан қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

#### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтық шаралары**

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

#### **7. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Израиль

Teva Pharmaceutical Industries Limited

Basel 5 street, Petach-Tikva 4951033

Телефон: 972-3-9267267

Электронды пошта: [info@tevapharm.com](mailto:info@tevapharm.com)

#### **7.1. Тіркеу куәлігін ұстаушысының өкілі**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС,

050059 (A15E2P), Алматы қ.,

Әл-Фараби д-лы 17/1, Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6 қабат.

Телефон: (727)3251615;

e-mail: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com); веб-сайт: [www.teva.kz](http://www.teva.kz).

#### **8. Тіркеу куәлігінің нөмірі**

#### **9. Алғашқы тіркелген (тіркелгенін, қайта тіркелгенін растайтын) күні**

Бірінші тіркеу күні:

Соңғы тіркелген (қайта тіркелген) күні:

#### **10. Мәтіннің қайта қаралған күні**

Розувастатин-Тева дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық одаққа мүше мемлекеттің уәкілетті органының <http://www.ndda.kz> ресми сайтында «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінде қолжетімді