«Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау министрлігі

Медициналық және

фармацевтикалық

бақылау комитеті» РММ төрағасының 202\_ж. «\_\_»

№ бұйрығымен

**БЕКІТІЛГЕН**

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 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* - розувастатин кальций тұзы 10.40 мг немесе 20.80 мг тиісінше 10.00 мг немесе 20.00 мг розувастатинге баламалы,

*Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар:* [ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС]

Қосымша заттардың толық тізімін [6.1 тармағынан](#Par2319) қараңыз.

**3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар [сипаттамасы ҚР НҚ СӘЙКЕС]

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 20 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

[СИПАТТАМАСЫ ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

**4.1. Қолданылуы**

Гиперхолестеринемия емінде

- ересектерде, жасөспірімдерде және 6 жастан асқан балаларда алғашқы гиперхолестеринемияда (отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемия қоса ІІа типі) немесе аралас дислипидемияда (IIb типі) диета және басқа дәрі-дәрмектік емес емдеу әдістері (мысалы, дене жаттығулары, дене салмағын түсіру) жеткіліксіз болған кезде диетаға қосымша ретінде

- ересектерде, жасөспірімдерде және 6 жастан асқан балаларда отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемияда диетаға және липид төмендететін басқа да емге (мысалы, ТТЛП-аферез) қосымша ретінде немесе осындай ем пациентке сай келмеген жағдайларда

Жүрек-қантамыр ауруларының профилактикасында

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

**4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанша және ем кезінде пациент стандартты гиполипидемиялық диета ұстануы тиіс.

**Дозалау режимі**

Препарат дозасы ем мақсаттарына және емдеуге берілетін жауапқа қарай әркімге жеке таңдалуы тиіс.

*Гиперхолестеринемияны емдеу*

Препарат қабылдай бастаған пациенттер үшін немесе ГМГ-КоА редуктазаның басқа тежегіштерін қабылдаудан көшірілген пациенттер үшін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 1 рет 5 немесе 10 мг-ны құрауы тиіс. Бастапқы дозаны таңдағанда холестерин мөлшерінің деңгейін басшылыққа және жүрек-қантамырлық асқынулардың болжамды қаупін назарға алып, сонымен қатар жағымсыз әсерлердің потенциалды даму қаупін бағалау қажет.  Қажет болған жағдайда дозаны препаратты 4 апта қабылдағаннан кейін арттырыруға болады. Препарат дозасын біртіндеп арттыру керек.

40 мг дозасын қабылдаған кезде жағымсыз әсерлердің дамуы мүмкін екеніне орай, дозаны ең жоғары 40 мг-ге дейін арттыру гиперхолестеринемиясы ауыр және жүрек-қантамырлық асқынулар қаупі жоғары (әсіресе, отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде), 20 мг дозасын қабылдағанда қалаулы емдік нәтижеге жетпеген пациенттерге ғана қарастыруға болады. Препаратты 40 мг дозасында алатын пациенттерді бақылау ұсынылады.

*Жүрек-қантамыр ауруының даму қаупі жоғары ересек пациенттерде қосымша ем ретінде жүрек-қантамырлық асқынулардың профилактикасы*

Ұсынылатын доза - тәулігіне бір рет 20 мг.

Бұрын препаратты қабылдамаған пациенттерге 40 мг дозасын тағайындау ұсынылмайды. 2-4 апталық емнен кейін және/немесе [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] дозасын арттырғанда липидтік алмасу көрсеткіштерін бақылау қажет (қажет болса, дозаны реттеу талап етіледі).

**Пациенттердің ерекше топтары**

# *Бала жасындағы пациенттер*

Балаларда тек дәрігердің бақылауымен қолдану қажет.

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

*Отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемия*

Отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдер үшін стандартты бастапқы доза 5 мг-ны құрайды.

- 6 жастан 9 жасқа дейінгі, отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балаларда стандартты доза ішке күніне бір рет 5–10 мг-ны құрайды. 10 мг-ден астам дозалардың тиімділігі мен қауіпсіздігі бұл популяцияда зерттелген жоқ.

- 10 жастан 17 жасқа дейінгі, отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балаларда стандартты доза ішке күніне бір рет 5–20 мг-ны құрайды. 20 мг-ден астам дозалардың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелген жоқ.

Титрлеуді емдеуге қайтарылатын жеке жауапқа және балалық жастағы пациенттердің көтеру қабілетіне қарай балаларды емдеу жөніндегі ұсыныстарға сәйкес жүргізу керек. Балалар мен жасөспірімдер розувастатинді қабылдай бастағанша және бүкіл ем кезінде стандартты гипохолестеринемиялық диета ұстануы тиіс.

*Отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемия*

6 жастан 17 жасқа дейінгі, отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылған ең жоғары доза ішке күніне бір рет 20 мг-ны құрайды.

Ұсынылған бастапқы доза жас шамасына, ден салмағына және бұның алдында статиндерді қабылдауына қарай күніне бір рет 5–10 мг-ны құрайды. Күніне бір рет ең жоғары 20 мг дозасына дейін титрлеуді емдеуге қайтарылатын жеке жауапқа және балалық жастағы пациенттердің көтеру қабілетіне сәйкес жүргізу керек. Балалар мен жасөспірімдер розувастатинді қабылдай бастағанша және розувастатинмен бүкіл ем кезінде стандартты гипохолестеринемиялық диета ұстануы тиіс.

 Розувастатиннің 20 мг-ден басқа дозаларын қолдану тәжірибесі осы популяцияда шектеулі.

*6 жасқа толмаған балалар*

6 жасқа толмаған балаларда қауіпсіздігі мен тиімділігіне зерттеу жүргізілген жоқ, осыған орай, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты 6 жасқа толмаған балаларда қабылдауға ұсынылмайды.

*Егде жастағы пациенттер*

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

*Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бйүрек функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны реттеу қажет емес, препараттың бастапқы ұсынылатын дозасы – 5 мг. Бүйрек функциясы орташа бұзылған пациенттерге (креатинин клиренсі 60 мл/мин аз) препараттың 40 мг дозасын қолданудың қарсы көрсетілімі бар. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі айқын пациенттерге (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз) [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолданудың қарсы көрсетілімі бар.

*Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Чайльд-Пью шкаласы бойынша 7 баллдан жоғары субъектілерде розувастатиннің жүйелік әсері байқалған жоқ. Алайда Чайльд-Пью шкаласы бойынша 8 және 9 баллдан жоғары субъектілерде жоғары жүйелік әсері байқалған. Пациенттердің осы тобы үшін бүйрек функциясының бағалауы жүргізілуі керек. Чайльд-Пью шкаласы бойынша 9 баллдан жоғары пациенттерде препаратты қолдану тәжірибесі жоқ. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының белсенді сатыдағы бауыр ауруы бар пациенттерге қарсы көрсетілімі бар.

*Ерекше популяциялар. Этникалық топтар*

Жоғары жүйелік әсер азиялық нәсілді пациенттерде байқалған. Әртүрлі этникалық топтарға жататын пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] фармакокинетикалық параметрлерін зерттеген кезде жапондықтар мен қытайлықтарда розувастатиннің жүйелік концентрациясының артуы байқалған. Осы деректі пациенттердің осы топтарына розувастатин тағайындағанда ескерген жөн. Азиялық нәсілді пациенттерге ұсынылатын бастапқы дозасы 5 мг-ны құрайды. 40 мг дозасының осы пациенттер тобына қарсы көрсетілімі бар.

*Генетикалық полиморфизмдер*

SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC және ABCG2 c.421AA генотиптері бар пациенттер, SLCO1B1 c.521TT және ABCG2 c.421CC-пен салыстырғанда, розувастатин (СКМ) әсерінің артуымен байланысты болады. Генотиптері c.521CC немесе c.421AA пациенттерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] ең төмен дозада күніне 1 рет қабылдау ұсынылады.

*Миопатияға бейім пациенттер*

Миопатияның дамуына бейімділік факторлары бар пациенттерге препаратты 40 мг дозасында тағайындаудың қарсы көрсетілімі бар. Осы топ пациенттеріне ұсынылатын бастапқы доза 5 мг-ны құрайды.

*Қатарлас емдеу*

Розувастатин түрлі тасымалдағыш ақуыздардың (мысалы, OATP1B1 және BCRP) субстраты болып табылады. Миопатияның (рабдомиолизді қоса) даму қаупі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын тасымалдағыш ақуыздармен өзара әрекеттесу салдарынан қан плазмасындағы розувастатин мөлшерін арттыра алатын дәрілік препараттармен (солардың ішінде циклоспорин және протеаза тежегіштері, ритонавир мен атазанавир, лопинавир және/немесе типанавир біріктірілімдерін қоса) бірге қабылдаған кезде жоғарылайды. Мүмкіншілігіне қарай, балама препараттарды қолдану немесе [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді уақытша тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн. Осы дәрілік препараттар [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен шарасыз бірге қабылданатын болса, осылай бірге емдеудің пайдасы мен қаупін және дозаның түзетілуін тиянақты бағалау қажет.

**Қолдану тәсілі**

Ішке, таблетканы шайнамай және ұсақтамай, сумен ішіп, бүтіндей жұту керек. Ас ішуге байланыссыз тағайындала береді.

**4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- розувастатинге немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық

- бауырдың белсенді фазадағы аурулары, трансаминазалардың сарысулық белсенділігінің тұрақты жоғарылауын және қан сарысуындағы трансаминазалар белсенділігінің кез келген жоғарылауын қоса (жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 3 еседен көп)

- бүйрек функциясының айқын бұзылыстары (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз)

- миопатиялар

- софосбувирді/велпатасвирді/воксилапревирді бір мезгілде қабылдау

- циклоспоринді бір мезгілде қабылдау

- жүктілік, лактация кезеңі, контрацепцияның талапқа сай әдістерінің болмауы

- тұқым қуалайтын галактоза көтере алмаушылық, лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы

*40 мг дозасы үшін: миопатияның және рабдомиолиздің дамуына бейімділік факторлары бар адамдарға қарсы көрсетілімі бар, солардың ішінде*

- бүйрек функциясының ауырлығы орташа дәрежелі жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 60 мл/мин аз)

- гипотиреоз

- анамнезінде бұлшықет аурулары, бұлышқеттің туа біткен бұзылыстарына жеке немесе генетикалық бейімділік

- анамнезінде ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін немесе фибраттар қабылдау аясындағы миоуыттылық

 - розувастатин плазмалық концентрациясының артуын туындататын жай-күйлер

- фибраттарды бір мезгілде қабылдау

- азиялық нәсілдегі пациенттер

- алкогольді шамадан тыс тұтыну

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

*Бүйрек функциясына әсері*

Тест-жолақшалардың көмегімен анықталатын протеинурия, көбінесе тубулярлық протеинурия [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының жоғары дозаларын, атап айтқанда, 40 мг дозасын қабылдаған пациенттерде байқалған, алайда көп жағдайда ол уақытша сипатқа ие болған.

Протеинурия бүйректің жедел немесе үдемелі ауруының болжамалы факторы болып табылмайды. Тіркеуден кейінгі кезеңде бүйректің ауыр ауруы оқиғаларының коэффициенті 40 мг дозасы тағайындалған кезде жоғары болады. Препараттың 40 мг дозасын қабылдайтын пациенттерде бүйрек функциясын бағалау қажет.

*Қаңқа бұлшықеттеріне тигізетін әсері*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен барлық дозада, әсіресе, > 20 мг дозада ем алған пациенттерде қаңқа бұлшықеттеріне әсері, соның ішінде миалгия, миопатия (миозитті қоса) және сирек жағдайда бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігімен немесе онсыз байқалатын рабдомиолиз туралы хабарланған. Эзетимибті ГМГ–КоА – редуктазаның тежегіштерімен біріктірілімде қабылдаған кезде өте сирек туындайтын рабдомиолиз оқиғалары туралы хабарламалар бар. Осы препараттар топтарының фармакодинамикалық өзара әрекеттесуін ескере отырып, оларды бірге пайдаланғанда ерекше көңіл бөлген жөн. ГМГ–КоА – редуктазаның басқа тежегіштерін қолдану кезіндегідей, тіркеуден кейінгі кезеңде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдау аясындағы рабдомиолиз оқиғаларының коэффиценті 40 мг дозасы тағайындалған кезде жоғары болады.

*Креатининкиназаны анықтау*

Қарқынды дене жүктемелерінен кейін немесе алынған нәтижелерді дұрыс емес талдауға әкеле алатын КК жоғарылауының басқа ықтимал себептері бар болған кезде КК өлшемеген жөн. Егер 5–7 күннен кейін КК бастапқы деңгейі айтарлықтай жоғары болса (жоғарғы қалып шегінен 5 есе жоғары), қайта өлшеуді жүргізген жөн. Егер қайталама тест КК бастапқы деңгейін (жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 5 еседен астам жоғары) растаса, емді бастамаған жөн.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын, ГМГ–КоА – редуктазаның басқа тежегіштерін сияқты, миопатияға/рабдомиолизге бейім пациенттерге *сақтықпен* тағайындау керек. Итермелеуші факторлар бүйрек функциясының бұзылуы, гипотиреоз, бұлшықеттің туа біткен бұзылыстарына жеке немесе генетикалық бейімділік, анамнезіндегі ГМГ–КоА – редуктазаның басқа тежегіштерін немесе фибраттарды пайдаланған кездегі бұлшықеттік уыттылық, алкогольді қабылдау, > 70 жас шамасы, розувастатин плазмалық концентрациясының артуын туындататын жай-күйлер, фибраттардың қатар қолданылуы болып табылады.

Бұндай пациенттерде препаратпен емді пайдасы мен қаупін бағалау негізінде қарастыру керек, клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады. Егер КК деңгейлері бастапқы деңгейде жоғарғы қалып шегінен 5 есе жоғары болса, емдеуді бастамаған жөн. Бұлшықеттердің ауыруы, бұлшықет әлсіздігі немесе түйілуі, әсіресе, дімкәстікпен және қызбамен бірге кенет туындаған жағдайда дереу дәрігерге жүгіну қажет екенін пациентке хабарлау керек. Бұндай пациенттерде КК деңгейінің мониторингін жүргізу керек. Егер КК деңгейі айтарлықтай (жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 5 еседен астам) жоғарыласа немесе бұлшықеттер тарапынан симптомдар айқын білінсе және күнделікті жайсыздық тудырса (тіпті, КФК деңгейі жоғарғы қалып шегімен салыстырғанда 5 есе аз болса да), ем тоқтатылуы тиіс. Егер симптомдар кетіп, КК деңгейі қалпына келсе, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын немесе ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін аздау дозаларда және пациентті мұқият бақылағанда қайта тағайындау мәселесін қарастырған жөн. Симптомдар болмаған кезде дағдылы КК бақылауы мақсатқа сай келмейді.

Емделу кезінде немесе статиндер, соның ішінде розувастатин қабылдауды тоқтатқанда қан сарысуында КК деңгейінің жоғарылауы және проксимальді бұлшықеттердің тұрақты әлсіздігі түрінде клиникалық көрініс беретін иммунитетке байланысты некроздаушы миопатияның өте сирек оқиғалары болған. Бұлшықет және жүйке жүйелеріне қосымша зерттеулер, серологиялық зерттеулер жүргізу, сондай-ақ иммунодепрессиялық дәрілермен емдеу қажет болуы мүмкін.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдау және қатарлас ем кезінде қаңқа бұлшықеттеріне әсердің арту белгілері байқалмаған. Алайда ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін гемфиброзил, циклоспорин, никотин қышқылы, зеңге қарсы азолды дәрілер, протеаза тежегіштері және макролидті антибиотиктер қамтылатын фибрин қышқылының туындыларымен біріктіріп қабылдаған пациенттерде миозит және миопатия оқиғалары санының көбейгені хабарланған. Гемфиброзил ГМГ-КоА-редуктазаның кейбір тежегіштерімен бірге тағайындалған кезде миопатияның туындау қаупін арттырады. Осылайша, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен гемфиброзилді бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен фибраттарды немесе ниацинді бірге қолданған кезде болжамды пайдасы мен қаупінің арақатынасы тиянақты таразылануы тиіс. 40 мг дозасындағы розувастатинді фибраттармен қатар қолданған кезде қарсы көрсетілімі бар.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын жүйелік әсері бар фузид қышқылының препараттарымен бірге қабылдаудың немесе осындай препараттармен емдеу тоқтатылғаннан кейін 7 күн ішінде қарсы көрсетілімі бар. Жүйелік әсері бар фузид қышқылының препараттарымен емдеу қажетті деп танылған пациенттерде статиндермен емдеу фузид қышқылымен ем уақытында тоқтатылуы тиіс. Фузид қышқылы мен статиндер біріктірілімін қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз оқиғалары (өліммен аяқталған бірнеше оқиғаны қоса) тіркелген. Бұлшықет әлсіздігі, ауырсыну немесе ауыртатын сезімталдық симптомдары туындағанда пациенттерге дереу медициналық көмек алу ұсынылады. Статиндермен емдеуді фузид қышқылының соңғы дозасын қабылдаған соң жеті күннен кейін жаңартуға болады. Жүйелік әсері бар фузид қышқылымен ұзақ емдеу талап етілетін айрықша жағдайларда, мысалы, ауыр инфекцияларды емдеу үшін, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен фузид қышқылын бірге қабылдау қажеттілігін әрбір жеке жағдайда және мұқият медициналық бақылаумен қарастырған жөн.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын миопатияны бағамдайтын немесе рабдомиолизге қатысты қайталама болып табылатын (мысалы, сепсис, гипотония, ауыр операция, жарақат, ауыр метаболизмдік, эндокриндік және электролиттік бұзылыстар немесе бақыланбайтын құрысулар) бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің дамуына итермелейтін шұғыл ауыр аурулары бар пациенттерге қабылдауға болмайды.

*Тері тарапынан ауыр жағымсыз реакциялар*

Розувастатинді қолдану кезінде Стивенс-Джонсон синдромын (SJS) және эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) өмірге қауіпті болуы немесе өліммен аяқталуы мүмкін дәрілік реакцияларды қоса алғанда, ауыр дәрежедегі терінің жағымсыз реакциялары тіркелді. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын тағайындау кезінде пациенттер кейіннен осы пациенттерді мұқият қадағалай отырып, терінің ауыр жағымсыз реакцияларының белгілері мен симптомдары туралы хабардар етілуі тиіс.

Стивенс-Джонсон синдромы, әдетте, денеде қызғылт дөңгелек дақтардың пайда болуымен сипатталады, көбінесе ортасында қышу, терінің қабығы, аузында, жұлдыруда, мұрын жолдарында, жыныс мүшелерінде және көздерде жаралар пайда болады. Терідегі бұл ауыр бөртпелерден бұрын қызба мен тұмауға ұқсас белгілер болуы мүмкін.

DRESS синдромы немесе дәрілік препаратқа аса жоғары сезімталдық синдромы кең таралған бөртпенің пайда болуымен, дене қызуының жоғарылауымен және лимфа түйіндерінің ұлғаюымен сипатталады.

Осындай жағымсыз реакцияларды көрсететін белгілер мен симптомдар пайда болған кезде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын дереу тоқтатып, баламалы ем тағайындау қажет.

Егер пациентте Стивенс-Джонсон синдромы немесе [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қолданған кезде эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция сияқты күрделі жағымсыз реакция дамыған болса, аталған пациентте [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тұрақты негізде тоқтату керек.

*Бауырға тигізетін әсері*

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерінен туындайтын жағдайда сияқты, алкогольді шамадан тыс қабылдайтын және/немесе анамнезінде бауыр аурулары бар пациенттер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын сақтықпен қабылдауы тиіс. Емді бастағанға дейін және емді бастаған соң 3 айдан кейін бауыр функциясы көрсеткіштерін анықтау ұсынылады. Егер қан сарысуындағы трансаминазалар белсенділігінің деңгейі жоғарғы қалып шегінен 3 есе астам болса, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдауды тоқтату немесе оның дозасын азайту керек. Бауыр функциясының ауыр бұзылыстары (негізінен трансаминазалар деңгейінің жоғарылауын қоса) оқиғаларын анықтау жиілігі 40 мг дозасын қабылдаған кезде жоғары болады. Гипотиреоз немесе нефроздық синдром салдарынан болған гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде негізгі ауруларды емдеу [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанша жүргізілуі тиіс.

*Этникалық топтар*

Фармакокинетикалық зерттеулер барысында еуропалық нәсілге қарағанда моңғолоидтық нәсілге розувастатин әсерінің артуы жоғары екені байқалған.

*Протеаза тежегіштері*

Розувастатиннің жоғары жүйелік әсері оны ритонавирмен біріктірілімде түрлі протеаза тежегіштерімен бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде байқалады. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын АИТВ-ға шалдыққан, протеаза тежегіштерін қабылдайтын пациенттерге тағайындаған кезде липидтер деңгейінің төмендеуінен болатын пайданы да, бастапқы кезде және [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозаларын титрлеген кезде қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының жоғарылауы үшін туындайтын потенциалды да ескерген жөн. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасы түзетілмейінше протеаза тежегіштерін қатар қабылдау ұсынылмайды.

*Лактозаны көтере алмаушылық*

Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы сияқты сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге осы дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

*Өкпенің интерстициальді ауруы*

Статиндер қолданылғанда, әсіресе, ем ұзақ уақыт жүргізілгенде өкпенің интерстициальді ауруларының бір реттік оқиғалары жөнінде хабарланған. Сипатталған белгілерге ентігуді, құрғақ жөтелді және жағдайдың жалпы нашарлауын (шаршау, салмақ жоғалту және қызба) жатқызуға болады. Егер пациентте өкпенің интерстициальді ауруларының дамуына күдіктер бар болса, статиндермен емдеуді тоқтату керек.

*2-типті қант диабеті*

Кейбір деректер класс ретінде статиндер қандағы глюкоза деңгейін жоғарылатынын және кейбір пациенттерде болашақта диабеттің даму қаупін арттыратынын, диабетті емдеуге бастамашылық жасалмаса, гипергликемия туындауы мүмкін екенін көрсетеді. Алайда статиндермен емдеген кездегі қантамыр аурулары қаупінің азаюы глюкоза деңгейінің жоғарылау қауіпнен жоғары, сондықтан статиндермен емдеуді тоқтатуға себеп болып табылмайды. Ашқарынға қандағы глюкоза деңгейі 5,6 – 6,9 ммоль/л пациенттерде розувастатинмен емдеу қант диабетіне шалдығу қаупінің жоғарылауымен байланыстырылды.

JUPITER зерттеуінің аясында тіркелген қант диабетінің жалпы туындау жиілігі көбінесе ашқарынға қандағы глюкоза деңгейі 5,6 бастап 6,9 ммоль/л дейінгі пациенттерде розувастатин қолданылған топта 2,8%-ды және плацебо қабылданған топта 2,3%-ды құрады.

*Педиатриялық практикада қолдану*

18 жасқа дейінгі балаларда препаратты қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Қажет болған жағдайда [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] басқа дозада (5 мг) қолданылады.

Розувастатин қабылдайтын 6-дан 17 жасқа дейінгі балалардың сызықтық өсуін (бой), дене массасын, ДМИ (дене массасының индексін) және екіншілік жыныстық жетілу сипаттамаларын Таннер шкаласы бойынша бағалау екі жылдық кезеңмен шектеледі.   Зерттелетін препаратты екі жыл қабылдағаннан кейін оның бойға, салмаққа, ДМИ және жыныстық дамуға ешқандай әсері анықталған жоқ.

Розувастатин қабылдаған балалар мен жасөспірімдер қатысқан, 52 аптаға созылған клиникалық зерттеуде креатинкиназа деңгейінің (жоғарғы қалып шегінен 10 еседен астам) жоғарылауы және жаттығулардан немесе қарқынды дене белсенділігінен кейінгі бұлшықеттік симптомдар ересек пациенттердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде алынған нәтижелермен салыстырғанда жиі байқалған.

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

Басқа препараттардың розувастатиннің бір мезгілде қолданғандағы әсеріне әсері

*Ақуыз транспортерлерінің тежегіштері*

Розувастатин OATP1B1 бауырдың қармау транспортері мен BCRP эффлюксті транспортерін қоса, ақуыздың белгілі бір транспортерлеріне арналған субстрат болып табылады. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен осы ақуыз транспортерлерінің тежегіштері болып табылатын дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдау қан плазмасында розувастатин концентрацияларының жоғарылауын және миопатия даму қаупінің артуын туындатуы мүмкін.

*Циклоспорин*

Бірге қолдану қан плазмасындағы розувастатин концентрациясының 7 есе жоғарылауын туындатады және циклоспориннің плазмалық концентрациясына әсер етпейді. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты циклоспорин қабылдайтын пациенттерге қарсы көрсетілімді.

*Протеаза тежегіштері*

Нүктелік өзара әрекеттесу механизмі белгісіз болғанына қарамастан, протеаза тежегіштерін бірге қабылдау розувастатин экспозициясының елеулі мөлшерде артуын туындатады. 10 мг розувастатинді құрамында протеазалардың екі тежегіші бар (300 мг атазанавир/100 мг ритонавира) біріктірілген препаратпен бір мезгілде қолдану бойынша жүргізілген фармакокинетикалық зерттеу дені сау еріктілерде розувастатиннің AUC (0–24) («концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы) және (Сmax) (қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы) мәндерінің, тиісінше, шамамен екі есе немесе бес есе артуын туындатқан. Розувастатин әсерінің болжамды артуы негізінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын мұқият таңдағаннан кейін ғана [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен протеаза тежегіштерінің кейбір біріктірілімдерімен бірге қабылдауға болады.

*Гемфиброзил және басқа гиполипидемиялық препараттар*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен гемфиброзилді бірге қабылдау розувастатиннің Cmax және AUC екі есе артуын туындатқан. Айрықша өзара әрекеттесу зерттеулерінен алынған деректер негізінде, фенофибратпен ешқандай клиникалық релевантты өзара әрекеттесу күтілмейді, алайда фармакодинамикалық өзара әрекеттесу орын алуы мүмкін.

Гемфиброзил, фенофибрат, басқа фибраттар мен ниациннің (никотин қышқылының) гиполипидемиялық дозалары (> немесе 1 г/күн тең) ГМГ-КоА-редуктазаның тежегіштерімен бірге қабылданғанда миопатияның пайда болу қаупін арттырады, бұның себебі олар бөлек қабылданса, миопатия тудыра алатыны болуы мүмкін. 40 мг дозасындағы розувастатиннің фибраттарды қатар қолданған кезде қарсы көрсетілімі бар. Сонда да осылай бірге қабылдауды қажет ететін пациенттер үшін розувастатиннің бастапқы дозасы 5 мг-ны құрауы тиіс.

*Эзетимиб*

10 мг дозасындағы [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен 10 мг эзетимибті бірге қабылдау гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде розувастатиннің AUC 1,2 есе артуын туындатқан. Жағымсыз әсерлердің туындауы тұрғысынан [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен эзетинимиб арасындағы фармакодинамикалық өзара әрекеттесуді жоққа шығаруға болмайды.

*Антацидтер*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен құрамында алюминий мен магний гидроксиді бар антацидтер суспензияларын бір мезгілде қолдану розувастатиннің плазмалық концентрациясын шамамен 50%-ға төмендетеді. Осы әсер, егер антацидтер розувастатин қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң қолданылса, аздап білінеді.

*Эритромицин*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен эритромицинді бір мезгілде қолдану розувастатиннің AUC (0 – t) 20%-ға және розувастатиннің Сmax 30%-ға азаюын туындатады. Бұндай өзара әрекеттесу эритромицинді қабылдау салдарынан ішек моторикасының күшеюі нәтижесінде туындауы мүмкін.

*Р450 цитохромының ферменттері*

Розувастатин Р450 цитохромы ферменттерінің тежегіші де, индукторы да болып табылмайды. Бұған қоса, розувастатин бұл ферменттер үшін әлсіз субстрат болып табылады. Осылайша, Р450 цитохромының метаболизмімен байланысты өзара әрекеттесу күтілмейді. Розувастатин, флуконазол (CYP2C9 және CYP3А4 тежегіші) және кетоконазол (CYP2А6 CYP3А4 тежегіші) арасында клиникалық маңызды өзара әрекеттесу байқалған жоқ.

*Розувастатин дозасын түзетуді қажет ететін өзара әрекеттесулер*

Егер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен оның әсерін күшейтетін басқа дәрілік препараттарды бірге қабылдау қажет болса, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын түзету қажет. Егер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының әсері екі есе немесе одан жоғары күшейеді деп күтілсе, оның бастапқы дозасы күніне бір рет 5 мг-ны құрауы тиіс. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының ең жоғары күн сайынғы дозасы розувастатиннің болжамды әсері өзара әрекеттеспейтін дәрілік препараттарсыз қабылданатын 40 мг дозасының әсерінен аспайтындай түзетілуі керек, мысалы, гемфиброзилмен біріктірілімдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының 20 мг дозасы (артуы 1,9 есе) және атазанавирмен/ритонавирмен біріктірілмдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының 10 мг дозасы (жоғарылауы 3,1 есе).

Егер AUC розувастатиннің 2 еседен аз артуы байқалса, препараттың бастапқы дозасын азайтудың қажеті жоқ, бірақ [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын 20 мг-ден жоғары арттырған кезде сақ болу керек.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Өзара әрекеттесетін** **дәрілік препараттарды** **дозалау схемасы** | **Розувастатиннің дозалау схемасы** | **Розувастатиннің AUC\* өзгерістері** |
| **Розувастатиннің AUC екі есе немесе одан да көп артуы** |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг-100 мг-100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 р/к 15 күн бойы | 10 мг, бір реттік доза | 7.4 есе ↑ |
| Циклоспорин 75 мг 2 р/к 200 мг 2 р/к дейін, 6 ай | 10 мг 1 р/к, 10 күн | 7.1 есе ↑ |
| Даролутамид 600 мг 2 р/к, 5 күн | 5 мг, бір реттік доза | 5.2 есе ↑ |
| Регорафениб 160 мг 1 р/к, 14 күн | 5 мг, бір реттік доза | 3.8 есе ↑ |
| Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 р/к, 8 күн | 10 мг, бір реттік доза | 3.1 есе ↑ |
| Велпатасвир 100 мг 1 р/к | 10 мг, бір реттік доза | 2.7 есе ↑ |
| Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 р/күн /дасабувир 400 мг 2 р/ к, 14 күн | 5 мг, бір реттік доза | 2.6 есе ↑ |
| Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг 1 р/к, 11 күн | 10 мг, бір реттік доза | 2.3 есе ↑ |
| Глекапревир 400 мг /пибрентасвир 120 мг күніне бір рет, 7 күн | 5 мг, 1 р/к, 7 күн | 2.2 есе ↑ |
| Лопинавир 400 мг /ритонавир 100 мг күніне екі рет, 17 күн | 20 мг 1 р/к, 7 күн | 2.1 есе ↑ |
| Клопидогрелдің жүктеме дозасы 300 мг, содан кейін 24 сағаттан кейін 75 мг | 20 мг, бір реттік доза | 2 есе ↑ |
| Гемфиброзил 600 мг 2 р/к, 7 күн | 80 мг, бір реттік доза | 1.9 есе ↑ |
| **Розувастатиннің AUC 2 еседен аз артуы** |
| Элтромбопаг 75 мг 1 р/к, 5 күн | 10 мг, бір реттік доза | 1.6 есе ↑ |
| Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 р/к, 7 күн | 10 мг 1 р/к, 7 күн | 1.5 есе ↑ |
| Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 р/к, 11 күн | 10 мг, бір реттік доза | 1.4 есе ↑ |
| Дронедарон 400 мг 1 р/к, 5 күн | Қолжетімсіз  | 1.4 есе ↑ |
| Итраконазол 200 мг, 1 р/к, 5 күн | 10 мг, бір реттік доза | 1.4 есе ↑\*\* |
| Эзетимиб 10 мг 1 р/к, 14 күн | 10 мг, 1 р/к, 14 күн | 1.2 есе ↑\*\* |
| **Розувастатиннің AUC төмендеуі** |
| Эритромицин 500 мг 4 р/к, 7 күн | 80 мг, бір реттік доза | 20 % ↓ |
| Баикалин 50 мг 3 р/к, 14 күн | 20 мг, бір реттік доза | 47 % ↓ |
| \* X-еселік өзгеріс түрінде берілген деректер розувастатинді басқа препараттармен бірге қабылдау және жалғыз розувастатинді ғана қабылдау арасындағы қарапайым арақатынас болып табылады. % өзгеріс түрінде берілген деректер жалғыз розувастатинді ғана қабылдауға қатысты пайыздық айырмашылық болып табылады. Арту – «­» ретінде, кему – «↓» ретінде\*\* [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының түрлі дозалары кезіндегі өзара әрекеттесуге қатысты бірнеше зерттеу жүргізілген, кестеде ең маңызды арақатынастар берілген. AUC — фармокинетикалық қмық астындағы аудан; 1 р/к – күніне бір рет; 2 р/к – күніне екі рет; 3 р/к – күніне үш рет; 4 р/к – күніне төрт рет.      |

Бір мезгілде қолданған кезде мынадай дәрілік препараттар/біріктірілімдер AUC розувастатиннің арақатынасына клиникалық маңызды әсер еткен жоқ: Алеглитазар 7 күн ішінде 0.3 мг; Фенофибрат 7 күн ішінде 67 мг 3 р/к; Флуконазол 200 мг 1 р/к; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 р/к 8 күн ішінде; Кетоконазол 200 мг 2 р/к 7 күн ішінде; Рифампин 450 мг 1 р/к 7 күн ішінде; Силимарин 140 мг 3 р/к 5 күн ішінде.

Розувастатиннің бірге қолданылатын дәрілік препараттарға тигізетін әсері

*К дәруменінің антагонистері*

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерімен туындайтын жағдайда сияқты, К дәруменінің антагонистерін (мысалы, варфаринді немесе кумарин қатарындағы басқа антикоагулянт) бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді бастау немесе оның дозасын арттыру протромбин уақытының халықаралық қалыптанған қатынасының (ХҚҚ) көбеюін туындатуы мүмкін. Розувастатинді тоқтату немесе препарат дозасын азайту ХҚҚ азаюын туындатуы мүмкін. Мұндай жағдайларда ХҚҚ мониторингін жүргізу ұсынылады.

*Пероральді контрацептивтер/гормон алмастырғыш ем*

Розувастатин мен пероральді контрацептивтерді бір мезгілде қолдану этинилэстрадиолдың AUC және норгестрилдің AUC тиісінше 26%-ға және 34%-ға арттырады. Плазмалық концентрацияның осылай артатынын пероральді контрацептивтерді таңдаған кезде ескеру қажет. Алайда бұндай біріктірілім клиникалық зерттеулер жүргізілген кезде кеңінен қолданылып, пациенттер жақсы көтерген.

*Дигоксин*

Розувастатиннің дигоксинмен клиникалық маңызды өзара әрекеттесуі күтілмейді.

*Фузид қышқылы*

Розувастатин мен фузид қышқылы арасындағы өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілген жоқ. Миопатия қаупі, рабдомиолизді қоса, жүйелік әсері бар фузид қышқылының препараттарын статиндермен бір мезгілде қабылдаған кезде арта алады. Осы өзара әрекеттесу (фармакодинамикалық немесе фармакокинетикалық немесе екеуі бірдей) механизмі қазіргі кезде белгісіз. Бұл біріктірілімді қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз (өліммен аяқталған бірнеше оқиғаны қоса) туралы хабарламалар тіркелген.

Егер жүйелік әсері бар фузид қышқылымен емдеу қажет болса, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу фузид қышқылымен ем уақытында тоқтатылуы тиіс.

**4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының жүктілік кезеңінде әйелдерге қарсы көрсетілімі бар.

*Бала емізу*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының бала емізу кезеңінде әйелдерге қарсы көрсетілімі бар.

*Фертильділік*

Бала туатын жастағы әйелдер тиісті контрацепция әдістерін қолдануы тиіс.

Холестерин мен холестерин биосинтезінің өнімдері шарананың дамуы үшін маңызды рөл атқаратындықтан, жүктілік кезеңінде ГМГ-КоА- редуктазаның потенциалды тежеу қаупі емнің артықшылығынан асып түседі. Жануарларға жасалған зерттеулер барысында көбею жүйесі үшін уыттылықтың негізді дәлелдері алынған. Егер жүктілік осы препаратты қабылдаған кезде басталса, емдеуді дереу тоқтату қажет.

Розувастатин егеуқұйрықтардың сүтімен бірге шығады. Розувастатиннің адам сүтімен бірге шығатыны туралы деректер жоқ.

**4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Көлік басқарғанда немесе механизмдермен жұмыс істегенде емделу кезінде бас айналу туындауы мүмкін екенін ескеру керек.

**4.8. Жағымсыз реакциялар**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған кезде туындайтын жағымсыз құбылыстар жалпы жеңіл және уақытша сипатқа ие болады. Бақыланатын клиникалық зерттеулер аясында [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем алған пациенттердің 4%-нан кем бөлігі жағымсыз реакциялардың туындауы салдарынан зерттеуден шығарылды.

Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі

Кестеде клиникалық зерттеулерден және тіркеуден кейінгі дереккөздерден алынған деректер негізіндегі розувастатин үшін жағымсыз реакциялардың бейіні берілген. Төменде берілген жағымсыз реакциялар туындау жиілігіне және ағзалар жүйелерінің класына (АЖК) сәйкес жіктелген.

Жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі былай сараланған: жиі (≥1/100 бастап < 1/10 дейін), жиі емес (≥ 1/1000 бастап < 1/100 дейін), сирек (≥ 1/10 000 бастап < 1/1000 дейін), өте сирек (< 1/10 000) және жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалана алмайды).

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ағзалар-жүйелер класы** | **Жиі** | **Жиі емес** | **Сирек** | **Өте сирек** | **Белгісіз** |
| *Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар* |  |  | Тромбоцитопения |  |  |
| *Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар* |  |  | Ангионевроздық ісінуді қоса алғанда, аса жоғары сезімталдық реакциялары |  |  |
| *Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар* | Қант диабеті 1 |  |  |  |  |
| *Психикалық бұзылулар* |  |  |  |  | Депрессия |
| *Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар* | Бас ауыру Бас айналу |  |  | Полинейро-патия Есте сақтау қабілетінің жоғалуы | Шеткері полиневропатия |
|  |  |  | Ұйқының бұзылуы (ұйқысыздық пен корқынышты түстерді қоса) |
| *Тыныс алу, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар* |  |  |  |  | Жөтел |
| Диспноэ |
|  |
|  |
| *АІЖ тарапынан бұзылулар* | Іш Қату Жүрек Айну Іштің ауыруы |  | Панкреатит |  | Диарея |
| *Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар* |  |  | Бауыр трансаминазаларының жоғары деңгейі | Сарғаю Гепатит |  |
| *Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар* |  | Қышу Бөртпе Есекжем |  |  | Стивенс-Джонсон синдромы,Эозинофилияменжәнежүйелібелгілермендәрілікреакциялар |
| *Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар* | Миалгия |  | Миопатия (миозитті қоса)РабдомиолизЖегі тәрізді синдром Бұлшықеттің жыртылуы | Артралгия | Кейде үзілумен асқынған байлам аппараты тарапынан бұзылуларИммундық жанама некроздық миопатия |
| *Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар* |  |  |  | Гематурия |  |
| *Репродукциялық жүйе мен сүтбездер тарапынан бұзылулар* |  |  |  | Гинекомастия |  |
| *Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы бұзылулар* | Астениялық синдром |  |  |  | Ісіну |

1Жиілігі қауіп факторларының бар немесе жоқ болуына байланысты (ашқарынға қандағы глюкоза деңгейі

 ≥ 5,6 ммоль/л, ДМИ > 30 кг/м2, триглицеридтердің жоғары деңгейі, анамнезіндегі гипертензия).

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін қолдану кезіндегідей, жағымсыз әсерлердің туындау жиілігі дозаға тәуелді сипатта болады.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

*Бүйрекке әсері*

Тест-жолақшалардың көмегімен анықталатын протеинурия, көбінесе тубулярлық протеинурия [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған пациенттерде байқалған. Несептегі ақуыз мөлшерінің нөлден немесе белгілерден ++ немесе одан артық мәнге дейін өзгеруі препараттың 10 және 20 мг қабылдаған соң біраз уақыттан кейін < 1% пациенттерде және препараттың 40 мг қабылдаған шамамен 3% пациенттерде байқалған. Нөлден немесе белгілерден + мәніне дейін сәл жоғарылау препараттың 20 мг қабылдағанда байқалған. Көп жағдайда протеинурия емді жалғастырған кезде азаяды немесе жоғалады. Клиникалық сынақтардың және тіркеуден кейінгі бақылаулардың бүгінгі таңда қолжетімді деректеріне шолу протеинурия мен бүйректің жедел немесе үдемелі ауруы арасында себеп-салдарлық байланысты таппады.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған пациенттерде гематурия байқалған және клиникалық деректерге сәйкес бұл құбылыстың туындау жиілігі төмен.

*Қаңқа бұлшықеттеріне тигізетін әсері*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен барлық дозада, әсіресе, > 20 мг дозада ем алған пациенттерде қаңқа бұлшықеттеріне әсері, соның ішінде миалгия, миопатия (миозитті қоса) және сирек жағдайда бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігімен немесе онсыз байқалатын рабдомиолиз туралы хабарланған.

Розувастатин қабылдайтын пациенттерде креатинкиназаның дозаға тәуелді жоғарылауы туралы хабарланған, бұл ретте оқиғалардың көбісі жеңіл ауырлық дәрежесіне ие, симптомсыз және қайтымды болған. Креатинкиназа деңгейі жоғарғы қалып шегінен 5 еседен астам жоғарылаған жағдайда, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тоқтату қажет.

*Бауырға тигізетін әсері*

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерін қолдану кезіндегідей, розувастатин қабылдайтын пациенттердің аз бөлігінде трансаминазалар деңгейінің дозаға тәуелді жоғарылағаны байқалған, бұл ретте оқиғалардың көбісі жеңіл ауырлық дәрежесіне ие, симптомсыз және қайтымды болған.

*Статиндер тобына жататын басқа препараттарды қолданған кезде мынадай жағымсыз құбылыстар туралы хабарланған:*

Жыныстық функцияның бұзылуы.

Өкпенің интерстициальді ауруының сирек оқиғалары, әсіресе, статиндермен ұзақ уақыт емдеген кезде.

Рабдомиолиздің, бүйректің және бауырдың ауыр ауруларының (негізінен трансаминазалар деңгейінің жоғарылауын қоса) оқиғаларын тіркеу коэффиценті 40 мг-ге тең дозаны қабылдаған кезде жоғары болған.

*Бала жасындағы пациенттер*

Балалар мен жасөспірімдер қатысқан, 52 аптаға созылған клиникалық зерттеу барысында креатинкиназа деңгейінің жоғарғы қалып шегінен 10 еседен астам жоғарылауы және жаттығулардан немесе қарқынды дене белсенділігінен кейінгі бұлшықеттік симптомдар ересек пациенттермен салыстырғанда балалар мен жасөспірімдерде жиі байқалған. Қалған аспектілерде розувастатиннің қауіпсіздік бейіні ересектермен салыстырғанда балалар мен жасөспірімдерде бірдей болған.

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

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

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**4.9. Артық дозалану**

*Симптомдары* - жағымсыз әсерлер симптомдарының айқындылығы

*Емі* - симптоматикалық және демеуші іс-шаралар. Бауыр функциясын және КФК деңгейін бақылау қажет. Гемодиализдің тиімді болу ықтималдығы аз.

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Липид-модификациялаушы препараттар. Липид-модификациялаушы препараттар, қарапайымдар. HMG-CoA-редуктаза тежегіштері. Розувастатин

АТХ коды С10АА07

*Әсер ету механизмі*

Розувастатин 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-ны холестериннің ізашары - мевалонатқа айналдыратын фермент – ГМГ-КоА редуктазаның cелективті бәсекелес тежегіші болып табылады. Розувастатиннің негізгі әсер ету нысанасы бауыр болып табылады, онда холестерин (ХС) синтезі жүзеге асады. Розувастатин бауыр жасушаларының беткейінде ТТЛП-рецепторларының санын арттырып, тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) қармалуы мен катаболизмін жақсартады, сондай-ақ ол ТӨТЛП синтезін тежеп, сол арқылы ТӨТЛП және ТТЛП жалпы санын азайтады.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] ТТЛП-холестериннің (ТТЛП-ХС), жалпы холестериннің, триглицеридтердің (ТГ) жоғары мөлшерін азайтады, тығыздығы жоғары липопротеиндер холестерині (ТЖЛП-ХС) мөлшерін артады, сондай-ақ аполипопротеин В (АпоВ), ТЖЛП емес-ХС, ТӨТЛП-ХС, ТӨТЛП-ТГ мөлшерін төмендетеді және аполипопротеин А-І (АпоА-І) деңгейін арттырады, ТТЛП-ХС/ТЖЛП-ХС, жалпы ХС/ТЖЛП-ХС және ТЖЛП емес-ХС/ТЖЛП-ХС арақатынасын және АпoВ/АпoA-І арақатынасын төмендетеді.

*3-кесте. Алғашқы гиперхолестеринемиясы (IIa және IIb типі) бар пациенттерде дозаға тәуелділік (бастапқы деңгейден түзетілген орташа пайыздық өзгеріс)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза** | **Мөлшер** | **ТТЛП-ХС** | **Жалпы холестерин** | **ТЖЛП-ХС** | **Тригли-церид** | **ТЖЛП емес****- ХС** | **АпоВ** | **АпоА-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 |

Емдік әсер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді бастағаннан кейін бір апта ішінде пайда болады және 2 апта емдеуден кейін ең жоғары ықтимал әсердің 90%-на қол жеткізіледі. Ең жоғары емдік әсер, әдетте, 4-аптаға қарай туындайды және жүйелі түрде қабылдау кезінде сақталады.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] нәсіліне, жынысына немесе жасына байланыссыз гипертриглицеридемиясы бар немесе онсыз ересек пациенттерде және пациенттердің ерекше топтары, мысалы, қант диабетіне шалдыққан немесе отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттер үшін тиімді.

Зерттеулердің III фазасының біріктірілген деректеріне сәйкес, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты Атеросклерозды зерттеу жөніндегі еуропалық қоғамның (EAS; 1998) мақсатты бағдарлары болып табылатын IIa және IIb типті (ТТЛП-ХС орташа бастапқы мәні 4,8 ммоль/л жуық) гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің көпшілігін емдегенде тиімділігін көрсетті. 10 мг дозасындағы препаратпен ем алған пациенттердің 80%-ға жуығы ТТЛП-ХС деңгейлері үшін (< 3 ммоль/л) EAS мақсатты көрсеткіштеріне жетті.

Отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар 435 пациент қатысқан ірі зерттеуде пациенттер [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын 20 мг-ден 80 мг-ге дейінгі дозада күшейтілген титрлеу режимінде қабылдаған. Барлық дозалар липидтердің параметрлеріне және мақсатты көрсеткіштерге жетуге арналған емге жағымды әсер ететінін көрсетті. Күн сайынғы 40 мг дозасына дейін (12 апта емдеу) титрлеуден кейін ТТЛП-ХС деңгейі 53%-ға төмендеді. Пациенттердің 33%-ы ТТЛП-ХС деңгейлері үшін (< 3 ммоль/л) EAS басшылығымен регламенттелетін көрсеткіштерге жетті.

Күшейтілген титрлеумен ашық зерттеу аясында 42 пациентте (балалық жастағы 8 пациентті қоса) 20 мг-ден 40 мг-ге дейінгі дозадағы [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратына қайтарылған жауаптың бағалауы жүргізілген. Жалпы популяцияда ТТЛП-ХС деңгейінің орташа төмендеуі 22%-ды құрады.

Пациенттердің шектеулі санына жүргізілген клиникалық зерттеулер барысында [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты фенофибратпен біріктірілімде пайдаланылған кезде триглициридтер деңгейін төмендетуде және ниацинмен біріктірілімде ТЖЛП-ХС деңгейлерін жоғарылатуда қосымша тиімділікті көрсетті.

Мультиорталықты салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуде (METEOR) жүректің ишемиялық ауруының даму қаупі төмен (Фрамингем қауіп шкаласы бойынша 10 жыл бойы < 10% анықталады), ТТЛП-ХС орташа деңгейі 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), бірақ субклиникалық (күретамырдың интималық-медиалдық қабатының қалыңдығы бойынша анықталатын) атеросклерозы бар, 45-тен 70 жасқа дейінгі 984 пациент розувастатинді күніне бір рет 40 мг-ге дейінгі дозада қабылдайтын топқа және 2 жыл бойы плацебо қабылдайтын топқа рандомизацияланған.

Розувастатин плацебомен салыстырғанда – 0,0145 мм/жыл (СА 95% – 0,0196, – 0,0093; Р < 0,0001) мәніне күретамырдың 12 аймағының интима-медиа кешені қалыңдығының барынша үдеу жылдамдығын айтарлықтай баяулатқан. Бастапқы деңгеймен салыстырғандағы өзгеріс плацебо тобындағы + 0,0131 мм/жыл (1,12%/жыл (p < 0,0001)) үдеуге қарағанда розувастатин тобында – 0,0014 мм/жыл (– 0,12%/жыл, бұл болмашы мән болып табылады) құрады. Қазіргі кезде интима-медиа кешені қалыңдығының азаюы мен жүрек-қантамыр ауруларының туындау қаупінің төмендеуі арасында тікелей өзара байланыс анықталған жоқ. METEOR зерттеуінің аясында зерттелетін популяция жүректің ишемиялық ауруымен ауыру қаупі төмен аймақта орналасқан және 40 мг дозасындағы [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу үшін мақсатты популяция болып табылмайды. 40 мг дозасы жүрек-қантамыр ауруларының қаупі жоғары болған кезде ауыр гиперхолестеринемиясы бар пациенттерге ғана тағайындалуы керек.

Статиндерді бастапқы профилактикада пайдалануды негіздеу үшін розувастатин бағалауын интервенциялық зерттеу (JUPITER) аясында 17 802 ер (≥ 50 жас) мен әйелде (≥ 60 жас) атеросклероз аясында жүрек-қантамыр ауруларының негізгі құбылыстарының туындауына тигізетін розувастатин әсері бағаланды. Зерттеуге қатысушылар кездейсоқ ретпен плацебо қабылдайтын топқа (n = 8901) және күніне бір рет 20 мг розувастатин қабылдайтын топқа (n = 8901) бөлініп, бұл пациенттер топтарына орта есеппен 2 жыл бақылау жүргізілді. Плацебо қабылдайтын топпен салыстырғанда розувастатин қолданатын топта ТТЛП холестеринінің концентрациясы 45%-ға (p < 0,001) төмен болған.

Жоғары қауіп пен Фрэмингем бойынша > 20% базалық қауіп көрсеткіші бар (1558 субъект) пациенттердің шағын тобын ретроспективтік талдауда плацебомен салыстырғанда розувастатинмен емдеген кезде жүрек-қантамыр ауруларынан, инсульттен және миокард инфарктісінен (р = 0,028) өлім-жітімнің біріктірілген соңғы нүктесіне жетудің айтарлықтай төмендегені көрсетілді. Қауіптің оқиғалар жиілігіне қатысты абсолютті төмендеуі 1000 пациент-жылға 8,8 құрады. Жалпы өлім-жітім осы жоғары қауіп тобында өзгеріссіз қалды (p = 0,193). Жоғары қауіп (барлығы 9302 пациент) пен SCORE шкаласы (өлімге әкелетін жүрек-қантамыр ауруларының қаупін 10 жыл бойы бағалау үшін әзірленген шкала) бойынша ≥ 5% базалық қауіп көрсеткіші бар (65 жастан асқан субъектілерді енгізу үшін кеңейтілген) пациенттердің шағын тобын ретроспективтік талдауда плацебомен салыстырғанда розувастатинмен емдеген кезде жүрек-қантамыр ауруларынан, инсульттен және миокард инфарктісінен (р = 0,0003) өлім-жітімнің біріктірілген соңғы нүктесінің айтарлықтай төмендегені көрсетілді. Қауіптің оқиғалар жиілігіне қатысты абсолютті төмендеуі 1000 пациент-жылға 5,1 құрады. Жалпы өлім-жітім осы жоғары қауіп тобында өзгеріссіз қалды (p = 0,076).

JUPITER зерттеуінің аясында розувастатин қабылдайтын топтың 6,6% субъекті және плацебо қабылдайтын топтың 6,2% субъекті жағымсыз құбылыстардың дамуына байланысты емдеуді тоқтатты. Емдеуді тоқтатуға әкелген ең кең таралған жағымсыз құбылыстар мыналар болды: 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%). Саны жағынан плацебодан астам немесе оған тең, емдеуді тоқтатуға әкелген ең кең таралған жағымсыз құбылыстар мыналар болды: несеп шығару жолдарының инфекциялары (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%).

*Балалар*

Розувастатинді одан кейінгі 40 апталық (n = 173, 96 ер жынысты және 77 әйел жынысты) титрлеу фазасымен жалғасатын салыстырмалы жасырын рандомизацияланған көпорталықты плацебо-бақыланатын 12 апталық зерттеуде (n = 176, 97 ер жынысты және 79 әйел жынысты) отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар 10-нан 17 жасқа дейінгі (II–V Таннер шкаласы, әйел жынысы, алғашқы етеккір басталғаннан кейін 1 жылдан кем емес жастағы) пациенттер 5, 10 немесе 20 мг дозаларында розувастатин немесе 12 апта бойы күн сайын плацебо қабылдаған, одан кейін бәрі 40 апта бойы күн сайын розувастатин қабылдаған. Зерттеуге қосу сәтінде 30%-ға жуық пациенттің жас шамасы 10-нан 13 жасқа дейінгі аралықта болған және шамамен 17, 18, 40 және 25% тиісінше Таннердің II, III, IV және V шкаласына сәйкес келген.

ТТЛП-ХС деңгейлері плацебо қабылдаған кездегі 0,7%-бен салыстырғанда 5, 10 және 20 мг дозаларындағы розувастатинді қабылдаған кезде тиісінше 38,3, 44,6 және 50,0%-ға төмендеген.

Күніне бір рет 20 мг дозасына жету үшін 40 апталық ашық титрлеу аяқталған соң 173 пациенттің 70-сі (40,5%) 2,8 ммоль/л-ден кем ТТЛП-ХС деңгейіне жеткен. Зерттелетін препаратты 52 апта қабылдағаннан кейін оның бойға, салмаққа, дене массасының индексіне және жыныстық жетілуге ешқандай әсері анықталмаған. Бұл зерттеу (n = 176) сирек жағымсыз реакцияларды салыстыру үшін жарамады.

Сонымен қатар розувастатин зерттеуі отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар, 6-дан 17 жасқа дейінгі (88 ер жынысты және 110 әйел жынысты пациент, Таннер бойынша сатысы < II–V) 198 бала қатысқан мақсатты көрсеткіштер таңдалғанша титрлеудің ашық 2 жылдық зерттеу аясында жүргізілген. Барлық пациенттер үшін розувастатиннің бастапқы дозасы 5 мг құраған. 6-дан 9 жасқа дейінгі пациенттер (n = 64) розувастатинді күніне бір рет 10 мг ең жоғары дозасына дейін, ал 10-нан 17 жасқа дейінгі пациенттер (n = 134) күніне бір рет 20 мг ең жоғары дозасына дейін қабылдай алды.

Розувастатинмен 24 ай емдегеннен кейін ТТЛП-ХС концентрациясы төмендеуінің (ең аз квадраттар әдісімен (ЕАКӘ) алынған) орташа пайыздық мәні бастапқы мәнмен салыстырғанда 43%-ды құрады (бастапқы деңгей: 236 мг/дл, 24-ші ай: 133 мг/дл). Әр жастық топ үшін ТТЛП-ХС концентрациясы төмендеуінің (ЕАКӘ кезінде алынған) орташа пайыздық мәні бастапқы мәнмен салыстырғанда 43%-ды құрады (бастапқы деңгей: 234 мг/дл, 24-ші ай: 124 мг/дл), – 45% (бастапқы деңгей: 234 мг/дл, 24-ай: 124 мг/дл) және – 35% (бастапқы деңгей: 241 мг/дл, 24-ші ай: 153 мг/дл) тиісінше 6-дан 10 жасқа дейінгі, 10-нан 14 жасқа дейінгі және 14-тен 18 жасқа дейінгі жастық топтарда.

5, 10 және 20 мг дозасындағы розувастатин мынадай екіншілік липидтік және липопротеиндік өзгермелілер үшін де бастапқы деңгейден статистикалық тұрғыдан маңызды орташа өзгерістерге жеткен: ТЖЛП-ХС, жалпы холестерин, ТЖЛП емес-ХС, ТТЛП-ХС/ТТЛП-ХС, жалпы холестерин/ТЖЛП-ХС, жалпы триглицерид/ТЖЛП-ХС, ТЖЛП емес-ХС/ТЖЛП-ХС, АпоB, АпоB/Апо-I. Бұл өзгерістер липидтік реакцияларды жақсартуға бағытталған және 2 жыл бойы сақталған.

Зерттелетін препаратты 24 ай қабылдағаннан кейін оның бойға, салмаққа, дене массасының индексіне және жыныстық жетілуге әсері анықталмаған.

Рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, мультиорталықты айқаспалы плацебо-бақыланатын зерттеу аясында отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемияға шалдыққан 14 бала мен жасөспірімнің қатысуымен (6-дан 17 жасқа дейінгі) плацебомен салыстырғандағы күніне бір рет 20 мг дозасындағы розувастатин сынағы жүргізілді. Зерттеу пациенттер 10 мг дозасында розувастатин қабылдаған диетаның белсенді 4 апталық кіріспе фазасын, оған дейінгі немесе одан кейінгі 6 апталық плацебо қабылдау кезеңімен 20 мг дозасында розувастатинмен емдеудің 6 апталық кезеңінен тұратын айқаспалы фазаны, барлық пациенттер 20 мг-ден розувастатин қабылдаған 12 апталық демеуші сатыны қамтыған. Эзетимибпен немесе аферезбен емдеу зерттеуіне енгізілген пациенттер бүкіл зерттеу бойы розувастатин зерттеуіне қатысуды жалғастырды.

Плацебомен салыстырғанда 20 мг дозасындағы розувастатинмен 6 апта емдегеннен кейін ТТЛП-ХС деңгейінің статистикалық тұрғыдан маңызды (р = 0,005) төмендеуі (22,3%, 85,4 мг/дл немесе 2,2 ммоль/л) байқалған. Сондай-ақ жалпы холестерин (20,1%, p = 0,003), ТЖЛП емес-ХС (22,9%, p = 0,003) және АпоB (17,1%, p =0,024) деңгейлерінің статистикалық тұрғыдан маңызды төмендеуі байқалған.

Сонымен қатар плацебомен салыстырғанда 20 мг дозасындағы розувастатинмен 6 апта емдегеннен кейін тетраглициридтер, ТТЛП-ХС/ТЖЛП-ХС, жалпы холестерин/ТЖЛП-ХС, ТЖЛП емес-ХС/ТЖЛП-ХС және АпоB/АпоA-I деңгейлерінің төмендеуі байқалған. 20 мг дозасындағы розувастатинмен 6 апта емдегеннен кейін және плацебомен 6 апта емдегеннен кейін ТТЛП-ХС деңгейінің төмендеуі үздіксіз емнің 12 аптасы бойы сақталған. Бір пациентте дозаны арттырған соң 40 мг дозасымен 6 апта емдегеннен кейін ТТЛП-ХС (8,0%), жалпы холестерин (6,7%) және ТЖЛП-ХС (7,4%) деңгейлерінің одан әрі төмендеуі байқалған.

Осы пациенттердің ішінде 90 апта бойы 20 мг розувастатинмен ем алған 9 пациентте кеңейтілген ашық емдеу кезінде ТТЛП-х деңгейінің төмендеуі –12,1%-дан –21,3%-ға дейінгі диапазонда сақталған.

Күшейтілген титрлеумен ашық зерттеуге қатысқан, отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемияға шалдыққан бағаланатын 7 бала мен жасөспірімде (8-ден 17 жасқа дейінгі) ТТЛП-ХС (21,0%), жалпы холестерин (19,2%) және ТЖЛП емес-ХС (21,0%) деңгейінің бастапқы деңгейден төмендеу пайызы 20 мг дозасындағы розувастатинмен 6 апта емдегеннен кейін жоғарыда аталған зерттеуде отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдерде бақыланатын мәндерге сәйкес келген.

Еуропаның дәрілік заттар жөніндегі агенттігі отбасылық гомозиготалы гиперхолестеринемияны, алғашқы біріктірілген (аралас) дислипидемияны емдеген кезде және жүрек-қантамыр ауруларының профилактикасы кезінде балалық жастағы пациенттердің барлық шағын топтарына розувастатинмен жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін ұсынудан бас тартты.

**5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңірілуі*

Пероральді қабылданғаннан кейін шамамен 5 сағаттан соң розувастатин қан плазмасында ең жоғары концентрациясына жетеді. Абсолютті биожетімділігі шамамен 20%-ды құрайды.

*Таралуы*

Розувастатин, көбінесе, бауырмен сіңіріледі. Розувастатиннің таралу көлемі шамамен 134 л құрайды. Шамамен 90% розувастатин плазма ақуыздарымен, негізінен, альбуминмен байланысады.

*Биотрансформациясы*

Розувастатин шектеулі метаболизмге ұшырайды (шамамен 10%). Адам бауырының жасушалары қолданылған *in vitro* метаболизм зерттеулерінде розувастатин Р450 цитохромы жүйесінің ферменттер метаболизміне арналған бағдарлық емес субстрат болып табылатыны анықталды. Розувастатин метаболизміне қатысатын негізгі изоэнзим CYP2C9 болып табылады. CYP2С19, CYP3А4 және CYP2D6 ферменттері метаболизмге аз дәрежеде қатысады.

Розувастатиннің негізгі метаболиттері N-дисметил және лактонды метаболиттер болып табылады. N-дисметил белсенділігі розувастатиннен шамамен 50%-ға аз, лактонды метаболиттер фармакологиялық тұрғыдан белсенді емес. Айналымдағы ГМГ-КоА редуктазаны тежеу бойынша фармакологиялық белсенділіліктің 90%-дан астамы розувастатинмен, қалғаны оның метаболиттерімен қамтамасыз етіледі.

*Элиминациясы*

Розувастатин дозасының 90%-ға жуығы өзгермеген күйде нәжіспен (сіңірілген және сіңірілмеген розувастатинді қоса) бірге шығады. Қалған бөлігі, шамамен 5%, өзгермеген күйде несеппен бірге шығады. Плазмалық жартылай шығарылу кезеңі (Т ½) шамамен 19 сағатты құрайды. Препарат дозасын арттырғанда жартылай шығарылу кезеңі өзгермейді. Орташа геометриялық плазмалық клиренс шамамен 50 литр/сағат құрайды (вариация коэффиценті 21,7%). ГМГ-КоА редуктазаның басқа тежегіштерінің жағдайындағы сияқты, розувастатиннің бауырда қармалу процесіне [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының бауыр элиминациясында маңызды рөл атқаратын холестериннің жарғақшалық тасымалдаушысы (OATP-C транспортері) қатысады.

*Дозаға тәуелділігі*

Розувастатиннің жүйелік экспозициясы дозаға пропорциялы артады.

Көп реттік дозаларды қабылдағаннан кейін фармакокинетика параметрлерінде ешқандай өзгерістер байқалмаған.

*Пациенттердің ерекше популяциялары*

*Жасы мен жынысы*

Ересек пациенттер жасының немесе жынысының розувастатин фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсері байқалған жоқ. Отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар балалар мен жасөспірімдерге тигізетін әсері дислипидемиясы бар ересек пациенттерге тигізетін әсерінен төмен немесе оған ұқсас болатын көрінеді.

*Нәсілі*

Фармакокинетикалық зерттеулер барысында азиялық нәсілді пациенттерде (жапондықтар, қытайлықтар, филиппиндер, вьетнамдықтар және кәрістер) еуропалық нәсілмен салыстырғанда AUC және Cmax медианасының шамамен екі есе жоғарылағаны байқалған. Азиялық-үнді пациенттерде AUC және Cmax медианасының 1,3 есе артқаны байқалған. Популяцияның фармакокинетикалық талдауы еуропалық және негроидтық нәсілдердің топтары арасындағы фармакокинетикада елеулі айырмашылықтар жоқ екенін анықтады.

*Бүйрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі әртүрлі жеткіліксіздігі бар пациенттер қатысқан зерттеуде бүйрек функциясының жеңіл дәрежеден орташа дәрежеге дейінгі жеткіліксіздігі қан плазмасындағы розувастатиннің немесе N-десметил метаболиттің концентрациясына әсер етпеген. Бүйрек функциясының ауыр бұзылыстары бар (CrCl < 30 мл/мин) бар пациенттер дені сау еріктілермен салыстырғанда қан плазмасындағы концентрацияның 3 есе артуына және N-десметил метаболиттер концентрациясының 9 есе артуына тап болған. Гемодиализдегі пациенттердің қан плазмасындағы розувастатин тұрақты жай-күй плазмасының концентрациясы дені сау еріктілерге қарағанда шамамен 50%-ға жоғары болған.

*Бауыр жеткіліксіздігі*

Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі әртүрлі жеткіліксіздігі бар пациенттер қатысқан зерттеуде Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7 баллдан төмен пациенттерде розувастатин жоғары әсерінің дәлелдері жоқ болған. Алайда Чайлд-Пью шкаласы бойынша 8 және 9 баллға ие 2 пациентте Чайлд-Пью шкаласы бойынша төменірек балы бар басқа пациенттермен салыстырғанда жүйелік әсердің кем дегенде 2 есе жоғарылағаны тіркелген. Чайльд-Пью шкаласы бойынша 9 баллдан жоғары пациенттерде препаратты қолдану тәжірибесі жоқ.

*Генетикалық полиморфизмдер*

ГМГ-КоА- редуктаза тежегіштерінің, солардың ішінде розувастатиннің таралуы OATP1B1 және BCRP ақуыз транспортерлері қамтиды. SLCO1B1 (OATP1B1) және/немесе ABCG2 (BCRP) генетикалық полиморфизмі бар пациенттерде розувастатиннің жоғары әсер ету қаупі бар. SLCO1B1 c.521CC және ABCG2 c.421AA жеке полиморфизмі SLCO1B1 c.521TT немесе ABCG2 c.421CC генотиптерімен салыстырғанда розувастатиннің (AUC) жоғары әсерімен байланыстырылған. Осы айрықша генотип клиникалық тәжірибеде бекітілмеген, бірақ осындай ерекше полиморфизм типтері бар пациенттерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының төмендетілген күн сайынғы дозасы ұсынылған.

*Бала жасындағы пациенттер*

Отбасылық гетерозиготалы гиперхолестеринемиясы бар 10-нан 17 жасқа дейінгі және 6-дан 17 жасқа дейінгі (барлығы 214 пациент) балалық жастағы пациенттер қатысқан екі фармакокинетикалық розувастатин зерттеуі балалық жастағы пациенттерге тигізетін әсері ересек пациенттерге тигізетін әсерімен салыстырмалы немесе төмен екенін көрсетті. 2 жылдық кезең бойы доза мен уақытқа қатысты розувастатин әсері болжамды болды.

**5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Клиникаға дейінгі зерттеулердің деректеріне сәйкес, фармакологиялық қауіпсіздігін, геноуыттылықтың және канцерогенділігіне потенциалды дәстүрлі зерттеу негізінде адамдар үшін ешқандай ерекше қауіптер анықталған жоқ. hERG тигізетін әсерін анықтауға жеке сынақтар жүргізілген жоқ.

Клиникалық зерттеулерде байқалмаған, бірақ клиникалық әсер деңгейлеріне ұқсас әсер деңгейлерімен жануарларға жүргізілген зерттеулерде байқалған жағымсыз реакциялар мынадай болды: қайталама дозалар кезінде уыттылық зерттеулерінде розувастатиннің фармакологиялық әсерімен шартталған бауырдың гистопатологиялық өзгерістері тышқандарда, егеуқұйрықтарда және одан кем дәрежеде өт қалтаға әсер еткенде иттерде байқалып, бірақ маймылдарда байқалмаған. Бұған қоса, бұдан жоғары дозалар қолданылғанда маймылдар мен иттерде тестикулярлық уыттылық байқалған. Репродукциялық уыттылық анасы үшін уытты дозалар кезінде байқалатын ұрпақ өлшемі, ұрпақ салмағы және ұрпақ өміршеңдігі аз егеуқұйрықтарда анықталған, мұнда жүйелік әсер емдік әсер деңгейінен бірнеше есе жоғары болған.

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

**6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес

**6.3. Жарамдылық мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

[сақтау шарттары ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы**

[Қаптамның сипаттамасы ҚР НҚ СӘЙКЕС]

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

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

 [Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

 [Ұлттық деңгейде толтырылады]

**10.МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады <http://www.ndda.kz>