

Дахин хянасан: 2023 оны 7-р сар (9 дэх хувилбар. “Болгоомжтой хэрэглээ”, гэх мэт.)

Дахин хянасан: 2022 оны 8-р сар (8 дахь хувилбар)

HMG-CoA редуктаза ферментийг саатуулагч

Зөвхөн жороор олгоно*¹⁾

Япон Фармакопей (JP)
Розувастатин кальцийн шахмал

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг “ТОВА” / шахмал 5мг “ТОВА” / шахмал 10мг “ТОВА”

HMG-CoA Reductase Inhibitor

Prescription-only drug*¹⁾

Japanese Pharmacopoeia (JP)
Rosuvastatin Calcium Tablets

ROSUVASTATIN TABLETS 2.5mg “TOWA” / TABLETS 5mg “TOWA” / TABLETS 10mg “TOWA”

Хадгалах нөхцөл:

Тасалгааны хэмд
хадгална.

Хадгалах хугацаа:

Хайрцаг, шошго
дээр тэмдэглэсэн.

Япон Улсын Барааны стандарт ангилал No 872189			
	2.5mg	5mg	10mg
Зөвшөөрлийн No	22900AMX00924	229000AMX00925	22900AMX00926
Үндэсний эрүүл мэндийн даатгалын нөхөн төлөх жагсаалтанд орсон огноо	2017 оны 12-р сар	2017 оны 12-р сар	2017 оны 12-р сар
Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2017 оны 12-р сар	2017 оны 12-р сар	2017 оны 12-р сар
Хэрэглэх заалтад нэмэлт тусгасан огноо	2018 оны 12-р сар	2018 оны 12-р сар	2018 оны 12-р сар

*¹⁾ Анхааруулга – Зөвхөн эмчийн жор, зааврын дагуу хэрэглэнэ.

ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Розувастатин шахмалыг дараах эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно).

- 1) Энэ эмийн найрлаганд буй аль нэг бодист хэт мэдрэгшлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч.
- 2) Дараах нөхцлүүдтэй холбоотойгоор элэгний үйл ажиллагаа нь буурсан хэмээн үзэж байгаа эмчлүүлэгч: Элэгний цочмог үрэвсэл, элэгний архаг сэдэрл, элэгний хатуурал, элэгний хавдар болон шарлалт [Эдгээр эмчлүүлэгчдийн цусан дахь энэ эмийн концентрац ихсэх магадлалтай. Энэ эм нь голчлон элэг рүү тархан идэвхээ үзүүлдэг тул элэгний эмгэгийг хүндрүүлж болзошгүй].
- 3) Жирэмсэн эсвэл жирэмсэн байх магадлалтай эмэгтэйчүүд, хөхүүл эхчүүд [“Жирэмсэн, төрөлт, хөхүүл үеийн хэрэглээ” хэсгийг харна уу].
- 4) Циклоспориноор эмчлүүлж буй эмчлүүлэгч [“Эмийн харилцан нөлөөлөл” хэсгийг харна уу.]

ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ

	Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 10мг “ТОВА”
Шахмал дахь идэвхтэй бодис	Розувастатин кальци JP 2.6мг (Розувастатин 2.5мг хэлбэрээр)	Розувастатин кальци JP 5.2мг (Розувастатин 5мг хэлбэрээр)	Розувастатин кальци JP 10.4мг (Розувастатин 10мг хэлбэрээр)
Туслах бодис	D-маннитол, бичил талстат целлюлоз, кросповидон, натрийн бикарбонат, цахиурын усгүй сул хүчил, магниин стеарат, гипромеллоз, триацетин, титаний оксид, төмрийн шар исэл, макрогол 6000		
Харагдах байдал	Шар хальсан бүрхүүлтэй шахмал		
Тодорхойлох тэмдэг	Дээд гадаргуу Доод гадаргуу	ロスバ 2.5 スタチン トーワ	ロスバ 5 スタチン トーワ
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу		
	Доод гадаргуу		

	Хажуу тал			
Диаметр (мм)		5.7	7.2	9.2
Зузаан (мм)		3.2	3.3	4.2
Хүнд (мг)		80.3	133	262.8

ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ

Гиперхолестеролеми, удамшлын гиперхолестеролеми.

[ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТАНД ТАВИГДАХ БОЛГООМЖЛОЛ]

- 1) Зохих нарийвчилсан шинжилгээг урьдчилан хийж, гиперхолестеролеми эсвэл удамшлын гиперхолестеролеми илэрсэн тохиолдолд, энэ эмийг хэрэглэх талаар анхаарч үзэх нь зүйтэй.
- 2) Гомозигот удамшлын гиперхолестеролемитэй эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг, эмийн бус эмчилгээ болох бага нягтралтай липопротеин-аферез(LDL-apheresis)-д нэмэлтээр эсвэл эдгээр эмчилгээ зохихгүй байгаа тохиолдолд хэрэглэнэ.

ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА

Насанд хүрэгчдэд розувастатин эмийн эхлэх тунг 2.5мг-аар өдөрт нэг удаа хэрэглэхийг зөвлөдөг. Бага нягтралтай липопротеин-холестерол(LDL-cholesterol)-ыг яаралтай бууруулах шаардлагатай байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг 5мг тунгаар эхэлж болно. Розувастатин эмийг 2.5мг эсвэл 5мг тунг эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдэг дээр тулгуурлан өөрчилж болох ба эмчилгээг эхэлснээс эсвэл тунг ихэсгэснээс хойш 4 долоо хоногийн дараа бага нягтралтай липопротеин-холестерол(LDL-cholesterol) хангалтгүй хэмжээгээр буурсан тохиолдолд, 10мг хүртэл аажмаар ихэсгэх боломжтой.

Розувастатин эмийн 10мг тунг цааш өдрийн 20мг хүртэл ихэсгэх боломжтой. Гэвч энэ нь зөвхөн, энэ эмийг 10мг тунгаар хэрэглэх үед, нягтралтай липопротеин-холестерол(LDL-cholesterol)-ын хэмжээ нь хангалттай хэмжээгээр буурахгүй байгаа удамшлын гиперхолестеролемийн хүнд хэлбэртэй эмчлүүлэгчдэд хийгдэнэ.

[ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ ҮЕИЙН БОЛГООМЖЛОЛ]

- 1) Креатининий клиренс 30 мл/мин/1.73м²-тай байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг 2.5мг тунгаар хэрэглэж эхлэх бөгөөд хоногийн дээд тун нь 5мг байна. ("**Болгоомжтой хэрэглээ**" хэсгийг харна уу)
- 2) Энэ эмийг 20мг тунгаар хэрэглэх нь бөөрний үйл ажиллагаанд сөргөөр нөлөөлөх магадлалтай. Энэ эмийг 20мг тунгаар хэрэглэж байгаа эмчлүүлэгчийн бөөрний үйл ажиллагааг, 12 долоо хоног хүртэлх хугацаанд сар бүр, цаашид тогтмол (6 сар тутамд нэг удаа г.м.) нарийн хянаж байх шаардлагатай.

БОЛГООМЖЛОЛ**1. Болгоомжтой хэрэглээ**

(Дараах эмчлүүлэгчдэд **Розувастатин шахмалыг** болгоомжтой хэрэглэх нь зүйтэй.)

- 1) Бөөрний өвчтэй эсвэл бөөрний эмгэгээр өвчилж байсан өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч [Бөөрний хүнд эмгэгтэй эмчлүүлэгчдийн цусан дахь энэ эмийн концентрац ихсэх магадлалтай. HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчийг хэрэглэсний дараа бөөрний дутагдалтай эмчлүүлэгчдэд рабдомиолиз ерөнхийдөө байнга ажиглагддаг. Рабдомиолизтай холбоотойгоор бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэл мөн ажиглагддаг байна ("**ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ ҮЕИЙН БОЛГООМЖЛОЛ**" хэсгийг харна уу).]
- 2) Архины хамааралтай, элэгний эмгэгтэй эсвэл өмнө нь элэгний эмгэгээр өвчилж байсан өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч [Энэ эм нь ихэвчлэн элэг рүү тархагдан үйлчилгээгээ үзүүлдэг учир элэгний эмгэгийг хүндрүүлэх магадлалтай. Архины хамааралтай эмчлүүлэгчдэд рабдомиолиз мөн үүсэх магадлалтай хэмээн мэдээлэгдсэн байна ("**ХОРИГЛОХ ЗААЛТ**" хэсгийг харна уу).]
- 3) Фибратууд(безафибрат г.м.), никотиний хүчил, мөөгөнцрийн эсрэг азолийн (итраконазол гэх мэт) эсвэл макролидийн бүлгийн антибиотик (эритромицин г.м.) хэрэглэж байгаа эмчлүүлэгч [Эдгээр эмийг HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчтай зэрэг хэрэглэх нь рабдомиолиз үүсгэх шалтгаан болох магадлалтай ("**Эмийн харилцан нөлөөлөл**" хэсгийг харна уу).]
- 4) Гипотироидизм, удамшлын гаралтай булчингийн эмгэгүүд (булчингийн дистрофи г.м.) эсвэл эдгээр эмгэгүүд гэр бүлд нь тохиолдож байсан болон эмээс үүдэлтэй булчингийн

эмгэгээр өвчилж байсан өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч [Эдгээр эмчлүүлэгчдэд рабдомиолиз үүсэх магадлалтай гэдэг нь мэдээлэгдсэн байна.]

- 5) Миастени гравис эсвэл миастени грависийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч [Миастени гравис (нүдний болон системийн) цочмоогоор эсвэл дахилт үүсч болзошгүй ("Эмнэлзүйн ач холбогдолтой гаж нөлөө" хэсгийг үзнэ үү).]
- 6) Өндөр настай эмчлүүлэгч [**“Өндөр настны хэрэглээ”** хэсгийг харна уу].

2. Онцгой анхааруулга

- 1) Гиперхолестеролемийн суурь эмчилгээ болох хоолны дэглэм эмчилгээ урьдчилан хийсэн байх шаардлагатай. Мөн дасгал хөдөлгөөний эмчилгээ болон зүрхний ишемийн эрсдэлт хүчин зүйлс болох даралт ихсэлт болон тамхи таталтыг бууруулах талаар юуны түрүүнд урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээг авах шаардлагатай.
- 2) Бөөрний үйл ажиллагаатай холбоотойгоор лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүд хэвийн бус байгаа нь ажиглагдаж байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг фибраттай хамт хэрэглэхдээ, зөвхөн эмчилгээний зайлшгүй нөхцөл байдлаас үүдэн шаардлагатай хэмээн үзсэн тохиолдолд л хэрэглэх боломжтой юм. Бөөрний үйл ажиллагааны хурдацтай доройтолтой холбоотойгоор рабдомиолиз үүсэх магадлалтай. Зайлшгүй нөхцөл байдлаас болж энэ эмийг фибратуудтай нэгэн зэрэг хэрэглэсэн тохиолдолд, бөөрний үйл ажиллагааны сорил зэрэг шинжилгээг үечлэн хийх нь зүйтэй. Хэрэв рабдомиолизийн аль нэг шинж тэмдэг (миальги, бие сульдах) болон бөөрний үйл ажиллагааны хүндрэл болох креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)], цус/шээсний миоглобин болон сийвэнгийн креатинин ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхээ яаралтай зогсоох шаардлагатай.
- 3) Энэ эмийн эмчилгээний үед цусан дахь липидийн түвшинг тодорхойлон, давтамжтайгаар шинжилж байх шаардлагатай. Хэрэв эмчилгээний хариу урвал үзүүлэхгүй байвал энэ эмийг хэрэглэхээ зогсоох шаардлагатай.
- 4) Проксималь булчингийн сулралаар илэрсэн дархлаа холбоот үхжилт миопати, креатин киназа [СК(креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, үрэвсэлгүйгээр булчингийн ширхгийн үхжилт, анти-HMG-CoA редуктаза(HMGCR) эсрэг бие үүсэх шинжүүд илэрсэн тохиолдлууд бүртгэгдсэн бөгөөд зарим тохиолдолд шинж тэмдэг нь эмчилгээг зогсоосны дараа ч хадгалагдсаар байсан нь бүртгэгдсэн тул эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд байлгах нь зүйтэй. Зарим тохиолдолд, дээр дурдсан шинж тэмдгүүд дархлаа дарангуйлах эмчилгээнд намдсан гэдэг нь бүртгэгджээ (**“Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө”** хэсгийг харна уу).
- 5) Элэгний үйл ажиллагааны сорилыг эмчилгээ эхэлснээс хойш эсвэл тунг нэмснээс хойш 12 долоо хоногийн турш сар бүр хийх шаардлагатай бөгөөд үүний дараа тогтмол шалгаж байх нь зүйтэй (6 сар тутамд нэг удаа г.м.)

3. Эмийн харилцан нөлөөлөл

Энэ эм нь ОАТР1В1 ба BCRP-ийн субстрат юм.

- 1) **Нэгэн зэрэг хэрэглэхийг хориглох заалт (Дараах эмүүдтэй Розувастатин шахмалыг нэгэн зэрэг хэрэглэхийг хориглоно).**

Эмүүд	Илрэл, эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмчилгээ	Механизм ба эрсдэлт хүчин зүйлс
Циклоспорин Сондиммун Неорал г.м.	Энэ эмийг циклоспорин хэрэглэж буй зүрх шилжүүлэн суулгасан реципиентүүдэд нэгэн зэрэг хэрэглэхэд цусан дахь циклоспориний концентрац өөрчлөгдөөгүй байна. Розувастатиний AUC _{0-24ц} нь, эрүүл насанд хүрэгчдэд энэ бэлдмэлийг давталттайгаар хэрэглэсний дараа ойролцоогоор 7 дахин их байсан байна.	Циклоспорин нь ОАТР1В1, BCRP болон үүнтэй адил үйл ажиллагааг дарангуйлах боломжтой.

- 2) **Нэгэн зэрэг хэрэглэх үеийн анхааруулга (Розувастатин шахмалыг дараах эмүүдтэй нэгэн зэрэг хэрэглэхдээ анхаарал болгоомжтой байх нь зүйтэй)**

Эмүүд	Илрэл, эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмчилгээ	Механизм ба эрсдэлт хүчин зүйлс
Фибратууд: Безафибрат г.м.	Энэ эмийг фенофибраттай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд цусан дахь хоёр эмийн концентрац өөрчлөгдөөгүй байна. Энэ бэлдмэлийг HMG-CoA редуктаз дарангуйлагчтай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь миалги,	Хоёр эмэнд хоёуланд нь рабдомиолиз үүсч байсан нь мэдээлэгдсэн байна.

TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. JAPAN

	бие сульдах байдлаар илрэх рабдомиолиз, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэлтэй холбоотойгоор цус/шээс дэх миоглобин ихсэх магадлалтай.	Эрсдэлт хүчин зүйлс: Бөөрний үйл ажиллагаатай холбоотой лабораторийн шинжилгээний хэвийн бус үзүүлэлтүүд илэрч байгаа эмчлүүлэгчид
Никотиний хүчил Мөөгөнцрийн эсрэг азоллын бүлгийн эмүүд: Итраконазол гэх мэт Макролидийн бүлгийн антибиотикууд Эритромицин г.м.	Энэ бэлдмэлийг HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчтай нэгэн зэрэг хэрэглэх үед миалги, бие сульдах байдлаар илрэх рабдомиолиз, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, болон бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэлтэй холбоотойгоор болон цус/шээс дэх миоглобин ихсэлт үүсэх магадлалтай.	Эрсдэлт хүчин зүйлс: Бөөрний дутагдалтай эмчлүүлэгчид
Коумариний антикоагулянтууд: Варфарин	Эдгээр эмүүдийн антикоагулянт идэвх нь ихсэх магадлалтай. Хэрвээ энэ бэлдмэлийг эдгээр антикоагулянтуудтай хамт хэрэглэх эсвэл хэрэглэж эхэлмэгц, тунг шинэчилсэн хугацаанд протромбиний хугацаа-олон улсын тэнцвэржүүлсэн харьцаа (INR) болон бусад үзүүлэлтүүдийг тогтмол хянаж байх шаардлагатай бөгөөд зохих хэмжээгээр варфариний тунг өөрчлөх г.м. урьдчилан сэргийлэлтийг хийх шаардлагатай.	Механизм нь тодорхойгүй
Антацидууд Магнийн гидроксид/хөнгөн цагааны гидроксид	Цусан дахь розувастатиний концентрац ойролцоогоор 50%-иар буурсан хэмээн бүртгэгдсэн байна. Розувастатинийг антацидтай (розувастатинийг хэрэглэснээс 2 цагийн дараа антацидийг хэрэглэхэд) хамт хэрэглэхэд цусан дахь розувастатиний концентрац нь, розувастатинийг дангаар нь хэрэглэсэн үеийн концентрацийн ойролцоогоор 80%-тай тэнцүү байсан байна.	Механизм нь тодорхойгүй
Лопинавир/ритона-вир Атазанавир/ритона-вир Дарунавир/ритона-вир Глекапревир/пиб-рентасвир	Розувастатинийг лопинавир/ритонавиртай хамт хэрэглэхэд розувастатиний AUC ба Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2 болон 5 дахин ихэсгэсэн байна. Розувастатинийг атазанавир болон ритонавиртай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 3 ба 7 дахин ихэсгэсэн бөгөөд розувастатинийг дарунавир болон ритонавиртай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 1.5 болон 2.4 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ. Розувастатинийг глекапревир/пибрентасвир ^{тэмдэглэл2)} -тай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2.2 дахин болон 5.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Зүүн баганад жагсаагдсан эмүүд OATP1B1 болон BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Симепревир	Розувастатинийг симепревиртэй нэгэн зэрэг хэрэглэх нь цусан дахь розувастатиний концентрацийг ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Симепревир нь OATP1B1-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Даклатасвир Асунапревир Даклатасвир/асуна-превир/беклабувир	Розувастатинийг даклатасвир, асунапревир эсвэл даклатасвир/асунапревир/беклабувир ^{тэмдэглэл2)} -тай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь цусан дахь розувастатинийг концентрацийг ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Даклатасвир болон беклабувир нь OATP1B1/1B3, болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай. Асунапревир нь мөн түүнчлэн OATP1B1/1B3-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай байна.
Гразопревир/элбас-вир	Розувастатинийг гразопревир ^{тэмдэглэл2)} болон элбасвиртай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2.3 дахин болон 5.5 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Гразопревир/элбасвир эмүүд нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай байна.

Софосбувир/Велпатасвир	Розувастатинийг велпатасвиртай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь розувастатиний AUC ба C _{max} -ийг тус тус ойролцоогоор 2.7 дахин, 2.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Велпатасвир нь OATP1B1, 1B3 болон BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Даролутамид	Розувастатинийг даролутамидтай нэгэн зэрэг хэрэглэснээр розувастатиний AUC ба C _{max} тус тус 5.2 дахин ¹⁾ ба 5.0 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Даролутамид нь OATP1B1, 1B3, BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Регорафениб	Розувастатинийг регорафенибтай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний AUC ба C _{max} -ийг тус тус ойролцоогоор 3.8 дахин болон 4.6 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгджээ.	Регорафениб нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Капматиниб гидрохлоридийн гидрат	Энэ эмийг капматиниб гидрохлоридийн гидраттай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} -ийг тус тус ойролцоогоор 2.1 дахин, 3.0 дахин ихэссэн гэж мэдээлэгдсэн.	Капматиниб гидрохлоридийн нөлөөгөөр BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Вададустат	Энэ эмийг вададустаттай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} ойролцоогоор тус тус 2.5 дахин, 2.7 дахин ихэссэн гэж мэдээлэгдсэн.	Вададустат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Фебуксостат	Энэ эмийг фебуксостат эмтэй нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} ойролцоогоор тус тус 1.9 дахин, 2.1 дахин ихэссэн гэж мэдээлсэн.	Фебуксостат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Элтромбопаг	Розувастатинийг элтромбопагтай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь розувастатинийг AUC-ийг ойролцоогоор 1.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Элтромбопаг нь OATP1B1 болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Фостаматиниб натрийн гидрат	Энэ эмийг фостаматиниб натрийн гидраттай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} тус тус 1.96 дахин, 1.88 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Фостаматиниб натрийн гидрат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг саатуулдаг байх магадлалтай.
Роксадустат	Энэ эмийг роксадустаттай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} -ийг тус тус 2.93 дахин, 4.47 дахин ихэсгэсэн гэж мэдээлсэн.	Роксадустат нь OATP1B1 ба BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Тафамидис	Энэ эмийг тафамидистэй нэгэн зэрэг хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба C _{max} тус тус 1.97 дахин, 1.86 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Тафамидис нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг саатуулдаг байх магадлалтай.

Тэмдэглэл 2)

Эдгээр эмүүд зөвшөөрөгдсөн тун хэмжээнээс өөрөөр хэрэглэгдсэн бусад эмийн үйлдвэрүүдэд хийгдсэн судалгаанууд дээр үндэслэсэн мэдээлэл.

4. Гаж нөлөө

Гаж нөлөөний тохиолдлыг бүрэн харуулах эмийн хэрэглээний судалгаа хийгдээгүй байна.

1) Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө (тохиолдол тодорхойгүй)

- (1) **Рабдомиолиз:** Миалги, бие сульдах, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа CPK)] ихсэх, болон цус/шээс дэх миоглобин ихсэх болон бөөрний цочмог гэмтэл г.м. бөөрний ноцтой эмгэгүүд илрэх боломжтой. Эдгээр шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд энэ бэлдмэлийг хэрэглэхийг яаралтай зогсоох шаардлагатай.
- (2) **Миопати:** Миопати илрэх боломжтой. Хэрвээ өргөн хүрээг хамарсан миалги, хүнд бие сульдал болон креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа CPK)] ихсэлт нь илэрхий ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоох шаардлагатай.
- (3) **Дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати:** Дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати илрэх магадлалтай. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд байлгах шаардлагатай бөгөөд хэрэв ямар нэг хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- (4) **Миастени гравис:** Миастени гравис(нүдний болон системийн) үүсч эсвэл улам дордож болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хянаж байх ёстой бөгөөд хэрэв ямар нэгэн хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих арга хэмжээ авах шаардлагатай.
- (5) **Элэгний үрэвсэл, элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил, шарлалт:** AsAT(GOT), эсвэл AlAT(GPT) ихсэлт дагалдсан элэгний үрэвсэл, элэгний үйл ажиллагааны

дутагшил эсвэл шарлалт үүсч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд тодорхой давтамжтай элэгний үйл ажиллагааны шинжилгээ эсвэл бусад хэмжүүрүүдээр хянаж байх шаардлагатай бөгөөд хэрвээ аль нэг хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.

- (6) **Ялтас эс багасах:** Ялтас эс багасч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг цусны шинжилгээ гэх мэт шинжилгээнүүдээр сайтар хянах шаардлагатай. Хэрвээ ямар нэгэн шинж тэмдэг ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- (7) **Хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг:** Судаслаг хаван г.м. хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг илэрч болох юм. Эдгээр шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- (8) **Уушгины завсрын эдийн үрэвсэл:** Завсрын эдийн хатгалгаа үүсэх магадлалтай. Хэрвээ халуурах, ханиалгах, амьсгаадах, цээжний рентген шинжилгээний хэвийн бус үзүүлэлт илрэх зэрэг шинж тэмдгүүд илэрвэл энэ эмийг удаан хугацааны эмчилгээ болгон хэрэглэх шаардлагатай байсан ч хэрэглэхийг зогсоон, кортикостероид эмчилгээг оролцуулан зохих эмчилгээг хийх шаардлагатай.
- (9) **Захын невропати:** Захын невропати болох гипозестези эсвэл үе мөчид хөших, өвдөлт эсвэл булчингийн сулрал илрэх боломжтой. Хэрэв ямар нэгэн хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- (10) **Олон хэлбэрт улайлт:** Олон хэлбэрт улайлт үүсч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд байлгах шаардлагатай бөгөөд хэрвээ ямар нэгэн хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.

2) Бусад гаж нөлөө

	Тохиолдол тодорхойгүй
Арьсны талаас ^{*3)}	Загатнаа, тууралт, чонон хөрвөс, лихеноид гүвдрүү
Ходоод гэдэсний талаас	Хэвлийн өвдөлт, өтгөн хаталт, дотор муухайрах, суулгалт, нойр булчирхайн үрэвсэл, амны хөндийн үрэвсэл
Араг ясны булчингийн талаас	Креатин киназа [СК(креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, астени, миалги, артралги, булчингийн агчилт
Сэтгэц мэдрэлийн талаас	Толгой өвдөх, толгой эргэх, амнези, нойрны эмгэгшил(нойргүйдэл, хар дарах гэх мэт), сэтгэл гутрал
Дотоод шүүрлийн талаас	Гинекомасти
Хэвийн бус бодисын солилцоо	HbA1c ихсэх, цусан дахь сахар ихсэх
Элэгний талаас	Элэгний хэвийн үйл ажиллагааны алдагдал /AcAT(GOT) ихсэх, АлАТ(GPT) ихсэх/
Бөөрний талаас	Протеинури ^{*4)} , бөөрний хэвийн үйл ажиллагааны алдагдал (шээг ихсэх, цусан дахь креатининий түвшин ихсэх)

^{*3)}: Хэрвээ эдгээр шинж тэмдэг ажиглагдвал энэ эмийн хэрэглээг зогсоох шаардлагатай.

^{*4)}: Протеинури ихэвчлэн түр зуур байдаг, хэрэв тодорхойгүй шалтгаанаар протеинури хадгалагдсаар байвал энэ эмийн тунг багасгах г.м. зохих арга хэмжээг авах нь зүйтэй.

5. Өндөр настны хэрэглээ

Өндөр настны физиологийн үйл ажиллагаа нь буурсан байдаг тул энэ эмийг ахмад настны биеийн байдалд сайтар хяналт тавьж, хэрэглэх нь зүйтэй. Өндөр настнуудад рабдомиолиз үүсэх өндөр магадлалтай гэж мэдээлэгдсэн болно.

Бусад эмийн үйлдвэрүүдийн хийсэн эмнэлзүйн харьцуулсан судалгаагаар, өндөр настан болон бусад насны эмчлүүлэгчдийн цусан дахь розувастатиний концентрацид мэдэгдэхүйц ялгаа ажиглагдаагүй.

6. Жирэмсэн, төрөлт, хөхүүл үеийн хэрэглээ

- 1) Энэ эмийг жирэмсэн эмэгтэйчүүд эсвэл жирэмсэн байх магадлалтай эмэгтэйчүүдэд хэрэглэхийг хориглоно. [Хэдийгээр жирэмсэн үед хэрэглэх аюулгүй байдал нь тогтоогдоогүй боловч HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагч бусад бэлдмэлийг өндөр тунгаар харханд хэрэглэхэд, ургийн араг ясны мальформаци үүсч байсан нь мэдээлэгдсэн байна. Түүнчлэн, HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагч бусад бэлдмэл нь эмэгтэйчүүдэд жирэмсний эхний гурван сарын үед ууж хэрэглэхэд төрөлхийн ургийн мальформаци үүсч байсан нь мэдээлэгдсэн байна.]

- 2) Хөхүүл эмэгтэйчүүдэд энэ бэлдмэлийг хэрэглэхийг хориглоно. [Энэ бэлдмэл нь, хархны сүүгээр ялгардаг болох нь мэдээлэгдсэн байна]

7. Хүүхдийн хэрэглээ

Энэ бэлдмэл нь, бага жинтэй нярай, нярай, хөхүүл нярай, нялхас болон хүүхдэд аюулгүй эсэх нь тогтоогдоогүй(хангалттай мэдээлэл байхгүй).

8. Хэрэглээтэй холбоотой болгоомжлол**Олгохтой холбоотой анхааруулга**

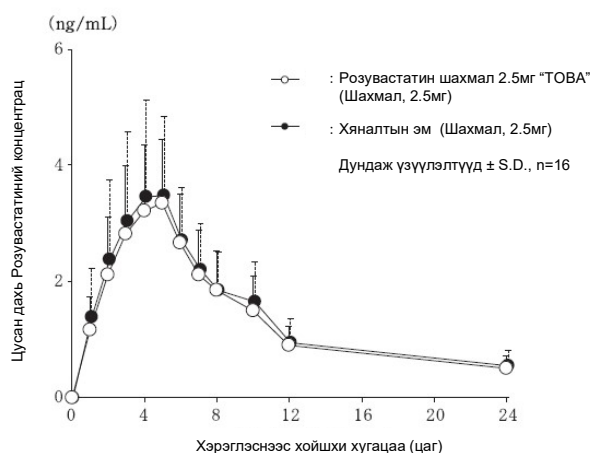
Хэвлэмэл РТР(блистер) савлагаатай эмүүдийг хэрэглэхдээ, эмийг савлагаанаас хэрхэн авах талаар эмчлүүлэгчдэд зааварлан зөвлөх хэрэгтэй. [хэрэв РТР савлагааг залгисан бол хурц өнцөг нь улаан хоолойн салстыг гэмтээснээр хүнд хэлбэрийн голтын үрэвсэл үүссэн гэж бүртгэгдсэн.]

9. Бусад болгоомжлол

Япон Улсаас бусад улсад хийгдсэн судалгаанд, розувастатинийг хамруулан HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчийг хэрэглэж буй эмчлүүлэгчдэд чихрийн шижингийн эрсдэл нь нэмэгдэж байгаа нь ажиглагдсан байна.

ФАРМАКОКИНЕТИК**1. Биотэнцэхүйн сорил****1) РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг “ТОВА”**

Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА” ба Хяналтын эмээс(розувастатин 2.5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрчүүдэд өлөн үед (n=16) нь уулгаж, солибоцон турших аргаар, хувираагүй эмийн цусан дахь концентрацийг тодорхойлсон. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба C_{max}) 90%-ийн итгэмжит хязгаарын загвараар статистик үнэлгээг хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмийн биотэнцэхүйн нь log(0.80) болон log (1.25)²-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.



	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₂₄ (нг-цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	T _{1/2} (цаг)
Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА” (Шахмал, 2.5мг)	32.38±11.41	3.503±1.116	4.7±0.6	9.14±1.47
Хяналтын эм (Шахмал, 2.5мг)	34.56±14.27	3.731±1.537	4.7±0.5	9.17±2.24

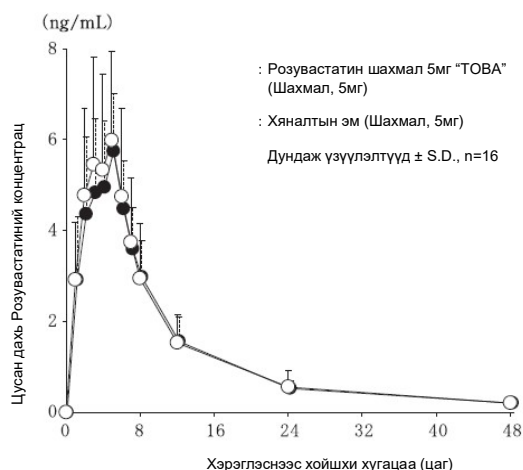
(Дундаж үзүүлэлтүүд ± S.D., n=16)

AUC ба C_{max} болох цусан дахь концентрац, үзүүлэлтүүд нь субъектийн сонголт ба биеийн шингэний сорьцыг цуглуулах давтамж/хугацаа болох судалгааны байдлаас шалтгаалан өөр байж болно.

2) РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг “ТОВА”

Розувастатин шахмал 5мг “ТОВА” ба Хяналтын эмээс(розувастатин 5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрчүүдэд өлөн үед (n=15) нь уулган солибоцон турших аргаар хувираагүй эмийн цусан дахь концентрацийг тодорхойлсон. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба C_{max}) 90%-ийн итгэмжит хязгаарын загвараар статистик

үнэлгээг хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмийн биотэнцэхүй нь $\log(0.80)$ болон $\log(1.25)^3$ -ийн хооронд байсан нь батлагдсан.



	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₂₄ (нг-цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	T _{1/2} (цаг)
Розувастатин шахмал 5мг "ТОВА" (Шахмал, 5мг)	64.4 $\pm$ 26.6	6.240 $\pm$ 2.139	4.3 $\pm$ 1.0	11.71 $\pm$ 2.86
Хяналтын эм (Шахмал, 5мг)	62.4 $\pm$ 16.9	5.841 $\pm$ 1.292	4.4 $\pm$ 1.0	12.06 $\pm$ 2.71

(Дундаж үзүүлэлтүүд $\pm$ S.D., n=15)

AUC ба C_{max} болох цусан дахь концентрац, үзүүлэлтүүд нь субъектийн сонголт ба биеийн шингэний сорьцыг цуглуулах давтамж/хугацаа болох судалгааны байдлаас шалтгаалан өөр байж болно.

3) РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА"

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА"-ийн биотэнцэхүйн судалгааг, РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"-тай харьцуулан "Ууж хэрэглэх хатуу тунгийн хэлбэрүүдийн ялгаатай тунгийн биотэнцэхүйн чанарыг тодорхойлох судалгааны удирдамж" (Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms) (PFBS/ELD Notification No. 0229-10 dated February 29, 2012) дээр тулгуурлан стандарт тун болгон хэрэглэж судлахад энэ хоёр тунгийн уусах шинж болон биотэнцэхүйн чанар нь тэнцүү байгаа нь батлагдсан.⁴⁾

2. Уусах шинж чанар

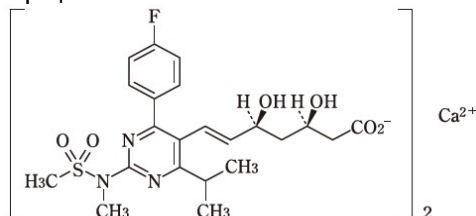
РОСУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА" /5мг "ТОВА" /10мг "ТОВА" нь Япон Фармакопейн албан ёсны монографиудад тодорхойлсон Розувастатин кальцийн шахмалуудын уусах үзүүлэлттэй тохирсон нь батлагдсан.^{5),6),7)}

ЭМ СУДЛАЛ

Энэ эм нь холестеролын биосинтезийн гол эрхтэн болох элгэнд HMG-CoA редуктаза ферментийг өрсөлдөн дарангуйлдаг байна. Үүний үр дүнд, элэгний бага нягтралтай липотротейний (LDL) рецепторууд ихсэн цусан дахь липотротейн-холестеролын (LDL-cholesterol) түвшинг багасгадаг байна.⁸⁾

ФИЗИК, ХИМИ

Бүтцийн томьёо:



Худалдааны нэршил: Розувастатин кальци
Химийн нэршил: Монокальцийн бис[(3*R*, 5*S*, 6*E*)-7-{4-(4-флюорофенил)-6-(1-метилэтил) [метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил}-3,5-дигидроксигепт-6-эноат]
Молекулын томъёо: $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$
Молекулын жин: 1001.14
Ерөнхий шинж: Розувастатин кальци нь цагаан нунтаг хэлбэртэй байдаг. Метанолд уусамтгай, усанд бага зэрэг уусамтгай бөгөөд этанолд бараг уусдаггүй байна (99.5).

ХАДГАЛАЛТЫН АНХААРУУЛГА

Тогтвортой байдлын сорил

Эцсийн байдлаар савласан эмэнд хийгдсэн түргэвчилсэн сорилоор(40°C, 75% чийгшилтэй орчинд 6 сарын турш), РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА" / ШАХМАЛ 5мг"ТОВА" / ШАХМАЛ 10мг "ТОВА" нь, хэвийн нөхцөл байдалд 3 жилийн турш тогтвортой байна гэж тогтоогдсон.⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

САВЛАГАА

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"

Хайрцаг 100 шахмал, 500 шахмал (PTR),
140 шахмал (14 шахмал x 10) (PTR),
700 шахмал (14 шахмал x 50) (PTR)

Полиэтилен контейнертэй 300 шахмал

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"

Хайрцаг 100 шахмал, 500 шахмал (PTR),
140 шахмал (14 шахмал x 10) (PTR)

Полиэтилен контейнертэй 300 шахмал

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА"

Хайрцаг 100 шахмал (PTR)

ЭШЛЭЛҮҮД

- 1) Zurth, C., et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet., 44, 747, 2019
- 2) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 2.5mg)
- 3) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 5mg)
- 4) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 10mg)
- 5) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Dissolution test (tablets 2.5mg)
- 6) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Dissolution test (tablets 5mg)
- 7) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Dissolution test (tablets 10mg)
- 8) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 1134, 2013
- 9) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 2.5mg)
- 10) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 5mg)
- 11) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 10mg)

Үйлдвэрлэгч ба Түгээгч:

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД.

2-11, Шинбаши-чо, Кадома, Осака 571-8580

ЯПОН УЛС

