

Дахин хянасан: 2024 оны 10-р сар (2 дахь хувилбар)
Дахин хянасан: 2024 оны 1-р сар (1 дэх хувилбар)

Япон Улсын Барааны стандарт ангилал № 872189
--

HMG-CoA редуктаза ферментийг саатуулагч

Зөвхөн эмчийн жороор олгоно^{Тэмдэглэл}

Япон Фармакопей (JP)

Розувастатин кальцийн шахмал

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

Розувастатин кальцийн аманд уусдаг (ОД) шахмал

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

Хадгалах нөхцөл: Тасалгааны хэмд хадгална.		Шахмал 2.5мг	Шахмал 5мг	Шахмал 10мг
	Зөвшөөрлийн дугаар №	22900AMX00924	22900AMX00925	22900AMX00926
Хадгалах хугацаа: 3 жил	Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2017 оны 2-р сар		
		ОД шахмал 2.5мг	ОД шахмал 5мг	ОД шахмал 10мг
		22900AMX00931	22900AMX00932	22900AMX00933
	Япон Улсад анх нийлүүлж эхэлсэн огноо	2017 оны 2-р сар		

^{Тэмдэглэл} Анхааруулга – Зөвхөн эмчийн жор, зааврын дагуу хэрэглэнэ.

ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Дараах эмчлүүлэгчдэд хэрэглэхийг хориглоно).

- Энэ эмийн найрлаганд буй аль нэг бодист хэт мэдрэгшлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч.
- Дараах нөхцлүүдтэй холбоотойгоор элэгний үйл ажиллагаа нь буурсан хэмээн үзэж байгаа эмчлүүлэгч:
Элэгний цочмог үрэвсэл, элэгний архаг үрэвслийн үеийн цочмог сэдэрэл, элэгний хатуурал, элэгний хавдар болон шарлалт [9.3.1, 9.3.2 ба 16.6.2 хэсгийг үзнэ үү.]
- Жирэмсэн эсвэл жирэмсэн байх магадлалтай эмэгтэйчүүд, хөхүүл эхчүүд [9.5 ба 9.6 хэсгийг үзнэ үү.]
- Циклоспориноор эмчлүүлж буй эмчлүүлэгч [10.1 ба 16.7.2 хэсгийг үзнэ үү.]








3. ЭМИЙН НАЙРЛАГА БА ЕРӨНХИЙ ШИНЖ










3.1 Найрлага

Худалдааны нэршил	Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 10мг “ТОВА”
1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	JP Розувастатин кальци2.6мг (Розувастатин 2.5мг хэлбэрээр)	JP Розувастатин кальци5.2мг (Розувастатин 5мг хэлбэрээр)	JP Розувастатин кальци10.4мг (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		

Худалдааны нэршил	Розувастатин ОД шахмал 2.5мг “ТОВА”	Розувастатин ОД шахмал 5мг “ТОВА”	Розувастатин ОД шахмал 10мг “ТОВА”
1 шахмал дахь идэвхтэй бодис	JP Розувастатин кальци2.6мг (Розувастатин 2.5мг хэлбэрээр)	JP Розувастатин кальци5.2мг (Розувастатин 5мг хэлбэрээр)	JP Розувастатин кальци10.4мг (Розувастатин 10мг хэлбэрээр)
Туслах бодис	D-Маннитол, цахиурын усгүй сул хүчил, титаний оксид, аминоалкил метакрилат кополимер E, магниин стеарат, төмрийн шар исэл, аспартам (Л-фенилаланиний найрлага), үнэртүүлэгч, бусад 3 найрлага		

3.2 Ерөнхий шинж

Худалдааны нэршил		Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 5мг “ТОВА”	Розувастатин шахмал 10мг “ТОВА”
Ерөнхий шинж/Хэлбэр		Шар хальсан бүрхүүлтэй шахмал		
Тодорхойлох тэмдэг	Дээд гадаргуу	ロスバ 2.5 スタチン トーフ	ロスバ 5 スタチン トーフ	ロスバ 10 スタチン トーフ
	Доод гадаргуу			
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

Худалдааны нэршил		Розувастатин ОД шахмал 2.5мг “ТОВА”	Розувастатин ОД шахмал 5мг “ТОВА”	Розувастатин ОД шахмал 10мг “ТОВА”
Ерөнхий шинж/Хэлбэр		Цайвар шаргал-цагаан өнгөтэй, аманд уусдаг шахмал		
Тодорхойлох тэмдэг	Дээд гадаргуу	ロスバスタチン2.5 OD トーフ	ロスバスタチン5 OD トーフ	ロスバスタチン10 OD トーフ
	Доод гадаргуу			
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу			
	Доод гадаргуу			
	Хажуу тал			
Диаметр (мм)		7.0	9.0	12.0
Зузаан (мм)		3.3	4.1	4.9
Хүнд (мг)		135	270	540

4. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ

Гиперхолестеринеми, удамшлын гиперхолестеринеми.

5. ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТАД ТАВИГДАХ БОЛГООМЖЛОЛ

5.1 Урьдчилсан нарийн, иж бүрэн шинжилгээгээр гиперхолестеринеми эсвэл удамшлын гиперхолестеринеми батлагдсаны дараа уг эмийг хэрэглэх эсэхийг шийднэ.

5.2 Удамшлын гомозигот гиперхолестеринеми бүхий эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг LDL-аферез зэрэг эмийн бус эмчилгээний аргад нэмэлт болгон, эсвэл эдгээр эмчилгээний аргыг хэрэглэх боломжгүй тохиолдолд хэрэглэнэ.

6. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГА

Насанд хүрэгчдэд розувастатин эмийн эхлэх тунг 2.5мг-аар өдөрт нэг удаа хэрэглэхийг зөвлөдөг. Бага нягтралтай липопротеин-холестерин(LDL-cholesterol)-ыг яаралтай бууруулах шаардлагатай байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг 5мг тунгаар эхэлж болно. Эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдгээс хамааран тунг тохируулах ба эмчилгээ эхэлснээс хойш эсвэл тунг нэмэгдүүлснээс 4 долоо хоногийн дараа БНЛП-холестерины түвшин хангалттай буураагүй тохиолдолд тунг аажмаар 10мг хүртэл нэмэгдүүлж болно.

10мг тунгаар хэрэглэхэд БНЛП-холестерины түвшин хангалттай буурахгүй байгаа, удамшлын гиперхолестеринемид зэрэг хүнд хэлбэрийн үед цаашид хоногийн тунг 20мг хүртэл нэмэгдүүлж болно.

7. ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ АРГАТАЙ ХОЛБООТОЙ БОЛГООМЖЛОЛ

7.1 Креатинины клиренс 30 мл/мин/1.73м²-ээс бага байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийн хэрэглээг 2.5мг-аар эхлүүлж, хоногийн дээд тунг 5 мг-аар хязгаарлана. [9.2.2, 9.2.3 ба 16.6.3 хэсгийг үзнэ үү.]

7.2 Энэ эмийг 20мг тунгаар хэрэглэх нь бөөрний үйл ажиллагаанд нөлөөлж болзошгүй. 20мг тунг хэрэглэж буй эмчлүүлэгчдэд эмчилгээ эхэлснээс хойш 12 дахь долоо хоног хүртэл сард нэг удаа бөөрний үйл ажиллагааны шинжилгээг хийж, түүнээс хойш тогтмол давтамжаар (6 сар тутамд нэг удаа г.м.) хяналт тавина. [9.2.2, 9.2.3 ба 16.6.3 хэсгийг үзнэ үү.]

8. ОНЦГОЙ АНХААРУУЛГА

8.1 Гиперхолестеринемийн 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.

8.2 Энэ эмийн эмчилгээний үед цусан дахь липидийн түвшинг тодорхойлон, давтамжтайгаар шинжилж байх шаардлагатай. Хэрэв эмчилгээний хариу урвал үзүүлэхгүй байвал энэ эмийг хэрэглэхээ зогсоох шаардлагатай.

8.3 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.) [11.1.5 хэсгийг үзнэ үү.]

8.4 Тромбоцитопени үүсч болзошгүй тул эмчлүүлэгчдэд цусны шинжилгээ хийх зэргээр сайтар хяналт тавина. [11.1.6 хэсгийг үзнэ үү.]

9. ДОР ДУРДСАН ӨГҮҮЛЭМЖТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН БОЛГООМЖЛОЛ

9.1 Доорх өвчний хүндрэл эсвэл өвчний түүхтэй эмчлүүлэгчид гэх мэт.

9.1.1 Рабдомиолиз үүсэх эрсдэл өндөртэй дараах эмчлүүлэгчид

- Архи, согтууруулах ундааны хамааралтай эмчлүүлэгчид
- Гипотиреозтой эмчлүүлэгчид
- Удамшлын булчингийн өвчтэй (булчингийн дистрофи г.м.) эсвэл гэр бүлийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид
- Эмээр сэдээгдсэн булчингийн эмгэгийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

9.1.2 Миастени гравистай эсвэл өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

Миастени гравис (нүдний болон тогтолцооны)-ын сэдрэл эсвэл дахилт илэрч болзошгүй. [11.1.4 хэсгийг үзнэ үү.]

9.2 Бөөрний үйл ажиллагааны алдагдалтай эмчлүүлэгчид

9.2.1 Бөөрний үйл ажиллагааны шинжилгээнд өөрчлөлт илэрсэн эмчлүүлэгчид

Энэ эмийг зөвхөн эмчилгээний зайлшгүй шаардлагатай нөхцөлд фибратын бүлгийн эмтэй хамт хэрэглэнэ. Ийм тохиолдолд бөөрний үйл ажиллагаа хурдан дордох мөн рабдомиолиз үүсэх эрсдэл ихсэнэ. Зайлшгүй нөхцөл байдлаас шалтгаалан энэ эмийг фибраттай хамт хэрэглэж байгаа үед бөөрний үйл ажиллагааны шинжилгээг тогтмол давтамжтайгаар хийж хяналт тавина. Хэрэв рабдомиолизийн шинж тэмдэг (булчингийн өвдөлт, булчин сулрах мэдрэмж) болон креатинины клиренс, цус/шээсэн дэх миоглобин, ийлдэс дэх креатинины түвшин нэмэгдэх зэрэг бөөрний үйл ажиллагааны алдагдал илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг нэн даруй зогсооно. [10.2 хэсгийг үзнэ үү.]

9.2.2 Бөөрний эмгэгтэй эсвэл бөөрний эмгэгийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

Бүртгэгдсэн рабдомиолизийн ихэнх тохиолдол нь бөөрний үйл ажиллагааны алдагдалтай эмчлүүлэгчдэд илэрсэн байдаг. Мөн рабдомиолизтой хавсран бөөрний үйл ажиллагаа цочмоогоор сэдэрч болзошгүй. [7.1, 7.2 ба 16.6.3 хэсгийг үзнэ үү.]

9.2.3 Хүнд хэлбэрийн бөөрний эмгэгтэй эмчлүүлэгчид

Энэ эмийн цусан дахь концентрац ихсэж болзошгүй. [7.1, 7.2 ба 16.6.3 хэсгийг үзнэ үү.]

9.3 Элэгний үйл ажиллагааны алдагдалтай эмчлүүлэгчид

9.3.1 Дараах эмгэгүүдийн улмаас элэгний үйл ажиллагаа нь буурсан эмчлүүлэгчид: Цочмог элэгний үрэвсэл, архаг элэгний үрэвслийн цочмог сэдрэл, элэгний хатуурал, элэгний хавдар, шарлалт

Дээрх эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг хэрэглэхийг хориглоно. Учир нь энэ эмийн цусан дахь концентрац нэмэгдэж болзошгүй ба голчлон элгэнд тархаж үйлдлийн идэвхээ үзүүлдэг тул элэгний эмгэгийг дордуулах эрсдэлтэй. [2.2 ба 16.6.2 хэсгийг үзнэ үү.]

9.3.2 Элэгний эмгэгтэй эсвэл элэгний эмгэгийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

Энэ эм нь голчлон элгэнд тархаж, үйлдлийн идэвхиэ үзүүлдэг тул элэгний эмгэгтэй эсвэл элэгний эмгэгийн өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчдэд элэгний эмгэгийг дордуулах эрсдэлтэй. Ялангуяа, Child-Pugh-ийн оноо 8–9 байгаа эмчлүүлэгчдэд цусны сийвэн дэх розувастатнины концентрац өндөр байдаг нь бүртгэгдсэн. [2.2 ба 16.6.2 хэсгийг үзнэ үү.]

9.5 Жирэмсэн эмэгтэйчүүд

Энэ эмийг жирэмсэн болон жирэмсэн байж болзошгүй эмэгтэйчүүд хэрэглэхийг хориглоно. HMG-CoA редуктаза ферментийг хориглогч бусад эмийг өндөр тунгаар хэрэглэсэн хархны урагт ясны гаж хөгжил илэрсэн тохиолдол бүртгэгдсэн байдаг. Түүнчлэн жирэмсний эхний гурван сард HMG-CoA редуктаза ферментийг хориглогч бусад эмийг ууж хэрэглэсэн эмэгтэйчүүдийн урагт төрөлхийн гаж хөгжил илэрсэн талаар мэдээлэгдсэн. [2.3 хэсгийг үзнэ үү.]

9.6 Хөхүүл эмэгтэйчүүд

Энэ эмийг хэрэглэхгүй. Харханд хийсэн судалгаагаар энэ эм нь хөхний сүүгээр ялгардаг нь тогтоогдсон.

9.7 Хүүхдийн хэрэглээ

Хүүхдэд энэ эмийн үр нөлөө, аюулгүй байдлыг үнэлсэн эмнэлзүйн судалгаа хийгдээгүй.

10. ЭМИЙН ХАРИЛЦАН НӨЛӨӨЛӨЛ

Энэ эм нь OATP1B1 ба BCRP-ийн субстрат юм.

10.1 Хавсарч хэрэглэхийг хориглох заалт (Дараах эмүүдтэй хавсарч хэрэглэхийг хориглоно.)

Эмүүд	Илрэл, эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмчилгээ	Механизм ба эрсдэлт хүчин зүйлс
Циклоспорин (Сандиммун Неорал г.м.) [2.4 ба 16.7.2 хэсгийг үзнэ үү.]	Энэ эмийг циклоспорин хэрэглэж буй зүрх шилжүүлэн суулгасан реципиентүүдэд хавсарч 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 OATP1B1, BCRP болон үүнтэй адил үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.

10.2 Хамт хэрэглэх үеийн болгоомжлол (Дараах эмүүдтэй хавсарч хэрэглэхдээ анхаарал болгоомжтой хэрэглэнэ.)

Эмүүд	Илрэл, эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмчилгээ	Механизм ба эрсдэлт хүчин зүйлс
Фибратууд: Безафибрат г.м. [9.2.1 хэсгийг үзнэ үү.]	Энэ эмийг фенофибраттай хавсарч хэрэглэхэд цусан дахь хоёр эмийн концентрац өөрчлөгдөөгүй байна. Гэхдээ HMG-CoA редуктаз дарангуйлагчтай хавсарч хэрэглэх нь миалги, бие сульдах байдлаар илрэх рабдомиолиз, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэлтэй холбоотойгоор цус/шээс дэх миоглобин ихсэх магадлалтай.	Хоёр эмэнд хоёуланд нь рабдомиолиз үүсч байсан нь мэдээлэгдсэн байна. Эрсдэлт хүчин зүйлс: Бөөрний үйл ажиллагаатай холбоотой лабораторийн шинжилгээний хэвийн бус үзүүлэлтүүд илэрч байгаа эмчлүүлэгчид
Никотиний хүчил Мөөгөнцрийн эсрэг азолийн бүлгийн эмүүд: Итраконазол гэх мэт Макролидийн бүлгийн антибиотууд Эритромицин г.м.	Энэ бэлдмэлийг HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчтай хавсарч 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

Тикагрелор	Энэ эмийн цусан дахь концентрац нэмэгдэх нь рабдомиолиз болон миопати үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлж болзошгүй.	Тикагрелороор BCRP-ийг дарангуйлснаар энэ эмийн ялгаралт саатан цусан дахь концентрац нэмэгдэж болзошгүй. ^{1),2)} .
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 [16.7.1 хэсгийг үзнэ үү.]	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/ритонавир Атазанавир/ритонавир Дарунавир/ритонавир Глекапревир/пибрентасвир	Розувастатинийг лопинавир/ритонавиртай хамт хэрэглэхэд розувастатиний AUC ба Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2 болон 5 дахин ихэсгэсэн байна. Розувастатинийг атазанавир болон ритонавиртай хавсарч хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 3 ба 7 дахин ихэсгэсэн бөгөөд розувастатинийг дарунавир болон ритонавиртай хавсарч хэрэглэхэд розувастатиний AUC болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 1.5 болон 2.4 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ. Розувастатинийг глекапревир/пибрентасвир ^{тэмдэглэл)} -тай хавсарч 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 дарангуйлж болзошгүй.
Даклатасвир Асунапревир Даклатасвир/асунапревир/беклабувир	Розувастатинийг даклатасвир, асунапревир эсвэл даклатасвир/асунапревир/беклабувир ^{тэмдэглэл)} -тай хавсарч хэрэглэх нь цусан дахь розувастатинийг концентрацийг ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Даклатасвир болон беклабувир нь OATP1B1/1B3, болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй. Асунапревир нь мөн түүнчлэн OATP1B1/1B3-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Гразопревир/элбасвир	Розувастатинийг гразопревир ^{тэмдэглэл)} болон элбасвиртай хавсарч 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 хавсарч хэрэглэх нь розувастатиний AUC ба Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2.7 ба, 2.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Велпатасвир нь OATP1B1, 1B3 болон BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Даролутамид	Розувастатинийг даролутамидтай хавсарч хэрэглэснээр розувастатиний AUC ба Стах тус тус 5.2 дахин ³⁾ ба 5.0 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Даролутамид нь OATP1B1, 1B3, BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Регорафениб	Розувастатинийг регорафенибтай хавсарч хэрэглэхэд розувастатиний AUC ба Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 3.8 ба 4.6 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгджээ.	Регорафениб нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Капматиниб гидрохлоридийн гидрат	Энэ эмийг капматиниб гидрохлоридийн гидраттай хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2.1 ба 3.0 дахин ихэссэн гэж мэдээлэгдсэн.	Капматиниб гидрохлоридийн нөлөөгөөр BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар

		розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Вададустат	Энэ эмийг вададустаттай хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Cmax ойролцоогоор тус тус 2.5 ба 2.7 дахин ихэссэн гэж мэдээлэгдсэн.	Вададустат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Фебуксостат	Энэ эмийг фебуксостат эмтэй хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Cmax ойролцоогоор тус тус 1.9 ба 2.1 дахин ихэссэн гэж мэдээлсэн.	Фебуксостат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлснаар розувастатиний цусан дахь концентрац нэмэгдэж болно.
Элтромбопаг	Розувастатинийг элтромбопагтай хавсарч хэрэглэх нь розувастатинийг AUC-ийг ойролцоогоор 1.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Элтромбопаг нь OATP1B1 болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Фостаматиниб натрийн гидрат	Энэ эмийг фостаматиниб натрийн гидраттай хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Cmax тус тус 1.96 ба 1.88 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Фостаматиниб натрийн гидрат нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг саатуулдаг байх магадлалтай.
Роксадустат	Энэ эмийг роксадустаттай хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Cmax-ийг тус тус 2.93 ба 4.47 дахин ихэсгэсэн гэж мэдээлсэн.	Роксадустат нь OATP1B1 ба BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлж болзошгүй.
Тафамидис	Энэ эмийг тафамидистэй хавсарч хэрэглэхэд энэ эмийн AUC ба Cmax тус тус 1.97 ба 1.86 дахин ихэссэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Тафамидис нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг саатуулдаг байх магадлалтай.

Тэмдэглэл)

Эдгээр эмийг зөвшөөрөгдсөн тунгаас өөр тунгаар хэрэглэсэн судалгааны үр дүнд үндэслэсэн мэдээлэл.

11. ГАЖ НӨЛӨӨ

Дараах гаж нөлөө илэрч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг анхааралтай хянаж, ямар нэгэн хэвийн бус өөрчлөлт илэрвэл энэ эмийн хэрэглээг зогсоох зэрэг тохирох арга хэмжээг авна.

11.1 Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гаж нөлөө

11.1.1 Рабдомиолиз (<0.1%)

Булчингийн өвдөлт, булчин сулрах, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, цус/шээсэн дэх миоглобин ихсэх шинжээр илэрдэг рабдомиолиз үүсч болзошгүй бөгөөд улмаар бөөрний цочмог гэмтэл зэрэг ноцтой бөөрний эмгэг илэрч болзошгүй. Ийм шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд энэ эмийн хэрэглээг яаралтай зогсоох шаардлагатай.

11.1.2 Миопати (тохиолдол тодорхойгүй)

Хэрвээ өргөн хүрээг хамарсан миалги, хүнд бие сульдал болон креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэлт нь илэрхий ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхийг зогсоох шаардлагатай.

11.1.3 Дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати (тохиолдол тодорхойгүй)

Проксимал булчингийн сулрал, креатин киназа ихсэх, үрэвсэл үүсэхгүйгээр булчингийн ширхэгийн үхжил илрэх, HMG-CoA редуктазын эсрэг (HMGCR) эсрэгбие эерэг болох зэрэг шинжээр тодорхойлогдох дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати илэрсэн тохиолдлууд бүртгэгдсэн. Зарим тохиолдолд энэ эмийн хэрэглээг зогсоосны дараа ч эдгээр шинж тэмдэг үргэлжилсэн байна. Иймд эмчлүүлэгчдэд онцгой хяналт тавих шаардлагатай ба дээрх шинж тэмдгүүд нь дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хийснээр багассан талаар мэдээлэгдсэн.

11.1.4 Миастени гравис (тохиолдол тодорхойгүй)

Миастени гравис (нүдний болон системийн) үүсч эсвэл улам дордож болзошгүй.[9.1.2 хэсгийг үзнэ үү.]

11.1.5 Элэгний үрэвсэл (<0.1%), элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил(<1%), шарлалт (тохиолдол тодорхойгүй)

AsAT(GOT), эсвэл AlAT(GPT) ихсэлт дагалдсан элэгний үрэвсэл, элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил эсвэл шарлалт үүсч болзошгүй. [8.3 хэсгийг үзнэ үү.]

11.1.6 Тромбоцитопени (<0.1%) [8.3 хэсгийг үзнэ үү.]

11.1.7 Хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг (<0.1%)

Судаслаг хаван зэрэг хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг илэрч болзошгүй.

11.1.8 Уушгины завсрын эдийн үрэвсэл (<0.1%)

Хэрвээ халуурах, ханиалгах, амьсгаадах, цээжний рентген шинжилгээнд хэвийн бус үзүүлэлт илрэх зэрэг шинж тэмдгүүд илэрвэл энэ эмийг удаан хугацааны эмчилгээ болгон

хэрэглэх шаардлагатай байсан ч хэрэглэхийг зогсоон, кортикостероид эмчилгээг оролцуулан тохирох эмчилгээг хийх шаардлагатай.

11.1.9 Захын невропати (<0.1%)

Захын невропати болох гипоестеми эсвэл үе мөчид хөших, өвдөлт эсвэл булчингийн сулрал илэрч болзошгүй.

11.1.10 Олон хэлбэрт улайлт (тохиолдол тодорхойгүй)

11.2 Бусад гаж нөлөө

	2-<5%	0.1-<2%	<0.1%	Тохиолдол тодорхойгүй
Арьсны талаас		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 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 /АсАТ(GOT) ихсэх, АлАТ(GPT) ихсэх/			
Бөөрний талаас		Протеинури ^{тэмдэглэл} , бөөрний хэвийн үйл ажиллагааны алдагдал (шээг ихсэх, цусан дахь креатининий түвшин ихсэх)		

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

14. ХЭРЭГЛЭЭТЭЙ ХОЛБООТОЙ АНХААРУУЛГА

14.1 Эмийг олгохтой холбоотой анхааруулга

<Ерөнхий эмийн бүтээгдэхүүнд хамаарах>

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

<ОД-аманд уусдаг шахмал>

14.1.2 Энэ эм нь шүлсний тусламжтайгаар аманд өөрөө уусч задардаг тул усаар даруулахгүйгээр уух эсвэл усаар даруулж ууж болно.

15. БУСАД АНХААРУУЛГА

15.1 Эмнэлзүйн хэрэглээнд суурилсан мэдээлэл

Японоос бусад улсад хийгдсэн судалгаагаар розувастатин ба бусад HMG-CoA редуктазын дарангуйлагч хэрэглэж буй эмчлүүлэгчдэд чихрийн шижин үүсэх эрсдэл нэмэгдсэн талаар мэдээлэгдсэн.

16. ФАРМАКОКИНЕТИК

16.1 Цусан дахь түвшин

16.1.1 Нэг удаагийн тун

Эрүүл насанд хүрсэн 6 эрэгтэйд өлөн үед нь розувастатин кальцийн 5мг тунг нэг удаа уулгаж хэрэглүүлэхэд цусны сийвэн дэх концентрац нь хэрэглэснээс хойш 5 цагийн дараа дээд хэмжээнд (C_{max}) хүрсэн бөгөөд ялгарах хагас задралын хугацаа (t_{1/2}) нь 20.2 ± 7.8 цаг байв. C_{max} болон AUC_{0-24h}-ийн утга нь тус тус 3.56 ± 1.35нг/мл болон 31.3 ± 13.6нг*цаг/мл (дундаж ± стандарт хазайлт) байсан.⁴⁾

Розувастатины фармакокинетик шинж чанар нь шугаман (Япон Улсын бус мэдээлэл) гэж үздэг.⁵⁾

16.1.2 Давтан хэрэглээ

Эрүүл насанд хүрсэн 6 эрэгтэйд өлөн үед нь розувастатин кальцийн 10мг болон 20мг тунг 7 хоногийн турш өдөрт нэг удаа ууж хэрэглүүлэхэд цусны сийвэн дэх концентрац нь хэрэглэснээс хойш 24 цагийн хугацаанд аажмаар нэмэгдэж, давтан хэрэглээний гурав дахь тунгаас эхлэн тогтворжсон. Тогтвортой төлвийн AUC_{0-24h} нь нэг удаагийн тунгийн дараахтай харьцуулахад 1.2 дахин өндөр байсан бөгөөд нэг удаагийн тунгийн үр дүнгээс тооцоолсон утгатай ойролцоо байв. Иймд давтан хэрэглээний үед хүлээгдэж байснаас илүү хуримтлал үүсээгүй. Японд хийгдсэн судалгаанд хамрагсдын C_{max} болон AUC нь Японоос бусад улсад хийгдсэн судалгаанд оролцогчдынхоос ойролцоогоор 2 дахин өндөр байсан.⁶⁾

Хүснэгт 1. Эрүүл насанд хүрсэн эрэгтэйчүүдийн (n = 6) розувастатины фармакокинетик үзүүлэлт

Тун (мг)	C _{max} ^{a)} (нг/мл)	T _{max} ^{b)} (цаг)	AUC _{0-24h} ^{a)} (нг*цаг/мл)	AUC _{0-∞} ^{a)} (нг*цаг/мл)	t _{1/2} ^{c)} (цаг)	
10	1 удаагийн тун	7.87 (54.4)	5 (4-5)	74.2 (56.0)	126 (39.3) ^{d)}	15.1 ± 5.36 ^{d)}
	Давтан тун	9.38 (71.5)	5 (5-5)	90.5 (67.0)	167 (30.0) ^{e)}	18.4 ± 4.62 ^{e)}
20	1 удаагийн тун	20.5 (54.6)	4 (3-5)	171 (53.0)	209 (50.1)	19.1 ± 5.81
	Давтан тун	22.1 (68.0)	5 (5-5)	206 (63.9)	248 (62.2)	14.8 ± 5.76

а) Геометр дундаж (хувирамтгай байдлын коэффициент), б) дундаж (хүрээ), с) дундаж ± стандарт хазайлт
d) n = 3, e) n = 4

Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд розувастатин кальцийн 2.5–20мг тунг зургаан 7 хоногийн турш өдөрт нэг удаа ууж хэрэглэсний дараах цусны сийвэн дэх тогтвортой концентрацийг нь тодорхойлсон. Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд цусны сийвэн дэх розувастатины концентрац нь уусан тунтай нь ойролцоо пропорциональ байдлаар нэмэгдэж, эрүүл насанд хүрсэн эрэгтэйд ажиглагдсан утгатай бараг ижил байсан (хэрэглэснээс хойш 10 цагийн дараах геометр дундаж: 10мг тунгаар 4.06нг/мл, 20мг тунгаар 9.82нг/мл). Энэ судалгаанд Япон болон бусад улсад хийгдсэн судалгаанд оролцогчдын үр дүнг харьцуулахад, Японд хийгдсэн судалгаанд оролцогчдын цусны сийвэн дэх розувастатины тогтвортой концентрац нь бусад улсад хийгдсэн судалгаанд оролцогчдынхоос ойролцоогоор 2 дахин өндөр байсан.⁷⁾

Хүснэгт 2. Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдийн сийвэн дэх розувастатины тогтвортой концентрац

Тун	Сийвэн дэх розувастатины концентрац (нг/мл)
2.5мг (n=16)	1.26(72.7)
5мг (n=12)	2.62(41.5)
10мг (n=13)	4.17(75.5)
20мг (n=17)	11.7(50.0)

Геометр дундаж (хувирамтгай байдлын коэффициент), цусны дээж авах хугацаа, ууснаас хойш 7-16 цагийн дараа

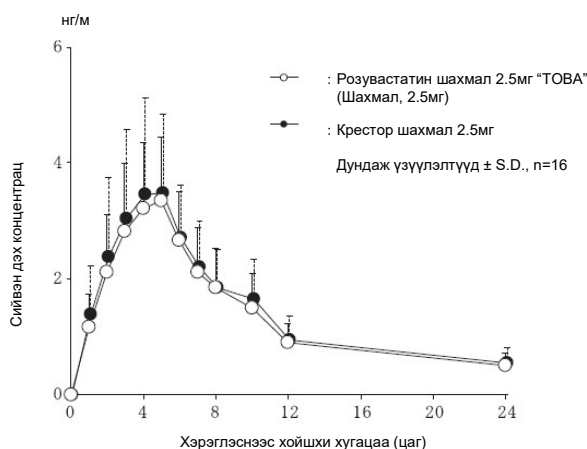
16.1.3 Эм ууж хэрэглэхэд үзүүлэх цаг хугацааны нөлөө

Эрүүл насанд хүрсэн 21 хүнд (Японоос бусад улсад хийгдсэн солбицон турших судалгааны аргаар) розувастатин кальцийг 10 мг тунгаар өдөрт нэг удаа 14 хоногийн турш өглөөний 07:00 цагт эсвэл оройн 18:00 цагт уухад цусны сийвэн дэх розувастатины концентрац нь

аль ч цаг хугацаанд хэрэглэхэд ижил төстэй байсан бөгөөд үүнээс үзэхэд розувастатины фармакокинетик нь хэрэглэх цагаас хамааралгүй болохыг харуулсан.⁸⁾

16.1.4 Биотэнцэхүйн сорил <РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг “ТОВА”>

Розувастатин шахмал 2.5мг “ТОВА” ба Крестор шахмал 2.5мг (розувастатин 2.5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед 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)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.⁹⁾



Хүснэгт 3. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

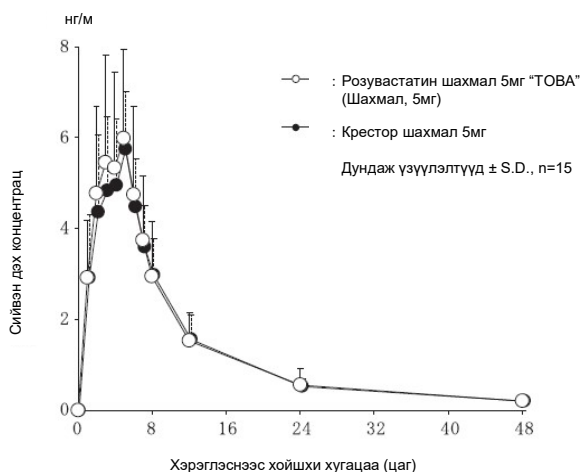
	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-24h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"	32.38 ± 11.41	3.503 ± 1.116	4.7 ± 0.6	9.14 ± 1.47
Крестор шахмал 2.5мг	34.56 ± 14.27	3.731 ± 1.537	4.7 ± 0.5	9.17 ± 2.24

(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 16)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, C_{max} зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

<РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА">

Розувастатин шахмал 5мг “ТОВА” ба Крестор шахмал 5мг (розувастатин 5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед 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)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.⁹⁾



Хүснэгт 4. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-48h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"	64.4 ± 26.6	6.240 ± 2.139	4.3 ± 1.0	11.71 ± 2.85
Крестор шахмал 5мг	62.4 ± 16.9	5.841 ± 1.292	4.4 ± 1.0	12.06 ± 2.71

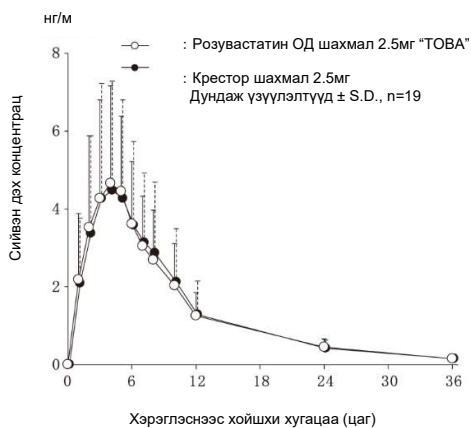
(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 15)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, C_{max} зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА">

Розувастатин ОД шахмал 2.5мг "ТОВА" ба Крестор шахмал 2.5мг (розувастатин 2.5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед нь (устай ба усгүй) 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)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.¹⁰⁾

(1) Усгүй уусан (Крестор шахмал 2.5мг-ийг усаар даруулж уусан)



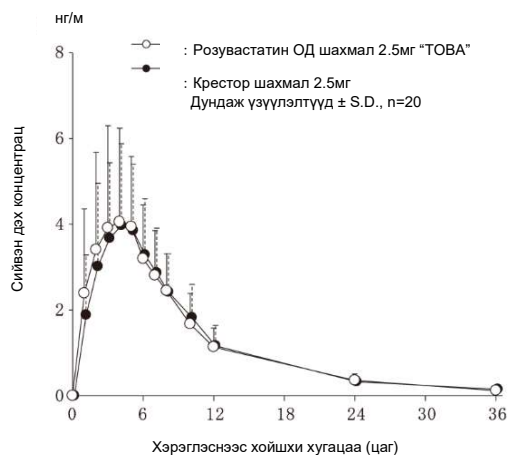
Хүснэгт 5. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-36h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"	49.3 ± 23.6	4.916 ± 2.493	4.1 ± 0.9	8.40 ± 1.19
Крестор шахмал 2.5мг	48.9 ± 29.6	4.753 ± 2.916	4.2 ± 0.8	8.15 ± 1.44

(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 19)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, Стах зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

(2) Усаар даруулж уусан



Хүснэгт 6. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-36h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"	44.1 ± 19.1	4.369 ± 2.340	4.2 ± 0.8	8.11 ± 1.75
Крестор шахмал 2.5мг	42.9 ± 16.4	4.268 ± 1.795	4.3 ± 1.3	8.24 ± 1.33

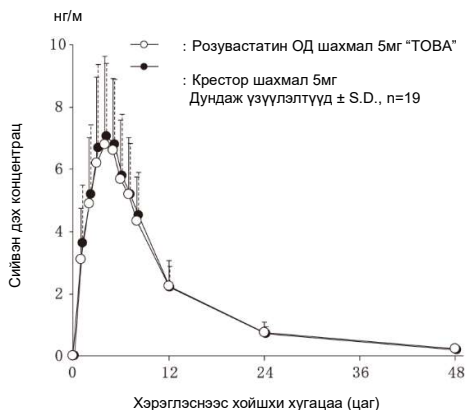
(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 20)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, Стах зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 5мг "ТОВА">

Розувастатин ОД шахмал 5мг "ТОВА" ба Крестор шахмал 5мг (розувастатин 5мг-аар) нэг нэгийг насанд хүрсэн харьцангуй эрүүл эрэгтэйд өлөн үед нь (устай ба усгүй) уулгаж, солибоцон турших аргаар, хувираагүй эмийн цусан дахь концентрацийг тодорхойлсон. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба Стах) 90%-ийн итгэмжит хязгаарын загвараар статистик үнэлгээг хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмийн биотэнцэхүйн нь log(0.80) болон log (1.25)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан.¹⁰⁾

(1) Усгүй уусан (Крестор шахмал 2.5мг-ийг усаар даруулж уусан)



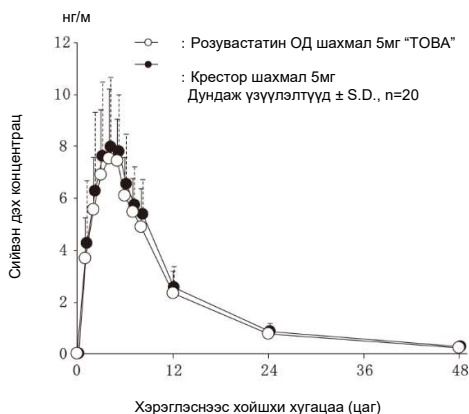
Хүснэгт 7. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-36h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"	83.9 ± 29.1	7.254 ± 2.757	4.3 ± 0.7	10.87 ± 1.41
Крестор шахмал 5мг	84.6 ± 25.5	7.532 ± 2.489	4.1 ± 1.0	10.52 ± 1.25

(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 19)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, C_{max} зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

(2) Усаар даруулж уусан



Хүснэгт 8. Фармакокинетикийн үзүүлэлтүүд

	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлах үзүүлэлтүүд	
	AUC _{0-48h} (нг*цаг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (цаг)	t _{1/2} (цаг)
РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"	90.1 ± 22.2	8.265 ± 2.559	4.5 ± 0.9	10.91 ± 2.23
Крестор шахмал 5мг	98.6 ± 26.8	8.580 ± 2.747	4.2 ± 1.3	10.63 ± 2.21

(Дундаж ± стандарт хазайлт, n = 20)

Цусны сийвэн дэх концентрац болон AUC, C_{max} зэрэг үзүүлэлтүүд нь оролцогчдыг сонгосон байдал, биеийн шингэний дээж авах давтамж ба хугацаа зэрэг судалгааны нөхцөлөөс хамааран ялгаатай байж болно.

16.2 Шимэгдэлт

16.2.1 Биохүртээмж

Эрүүл насанд хүрсэн 10 эрэгтэйд розувастатины биохүртээмж 29.0% (90%-ийн итгэмжит хягаар: 24.1–34.9) байсан. Судсаар тарьж хэрэглэсний дараа тодорхойлсон розувастатины нийт биеийн клиренс болон бөөрний клиренс нь тус тус 31.9 л/цаг, 11.6 л/цаг байсан бөгөөд эдгээр үр дүн нь розувастатин голчлон элгээр дамжин гадагшилдгийг харуулж байна.¹¹⁾

16.2.2 Хоолны нөлөө

Японоос бусад улсад хийгдсэн солбицон турших судалгааны аргаар эрүүл насанд хүрсэн 20 хүнд розувастатин кальцийг 10 мг тунгаар өлөн үед нь (хооллосноос 3 цагийн дараа) эсвэл хоолны дараа өдөрт нэг удаа 14 хоногийн турш уулгасан. Хоолны дараа розувастатины шимэгдэлт нь өлөн үеийнхээс удааширч, C_{max} нь хоолны нөлөөгөөр 20%-иар буурсан. Гэхдээ хоолны дараах үеийн AUC_{0-24h} нь өлөн үеийнхтэй харьцуулахад 94% байсан нь розувастатины шимэгдэлтэд хоолны нөлөө байхгүйг харуулж байна.¹²⁾

16.3 Тархалт

Хүний цусны сийвэн дэх уурагтай розувастатины холбогдох хувь нь 89.0% (Японд хийгдсэн судалгаа), 88.0% (бусад улсад хийгдсэн судалгаа) байсан бөгөөд үндсэн холбогдох уураг нь альбумин байв.¹³⁾

16.4 Бодисын солилцоо

¹⁴C-розувастатин кальцийн 20 мг тунг эрүүл насанд хүрсэн 6 эрэгтэйд (бусад улсад хийгдсэн судалгаа) нэг удаа ууж хэрэглүүлсний дараа шээс болон өтгөн дэх радиоидэвхийн үндсэн

бүрэлдэхүүн нь хувираагүй эм байсан ба шээс болон өтгөнд илэрсэн үндсэн метаболитууд нь N-десметил болон 5S-лактон хэлбэр байв.¹⁴⁾

Хүний цусны сийвэнд мөн N-десметил болон 5S-лактон хэлбэр илэрсэн. Гэхдээ HMG-CoA редуктазаг дарангуйлах идэвхийг илэрхийлэх үзүүлэлт нь розувастатины концентрац дахь өөрчлөлттэй төстэй байсан нь цусны сийвэн дэх HMG-CoA редуктазаг дарангуйлахад метаболитуудын оруулах хувь нэмэр бага гэж үзсэн (бусад улсын мэдээлэл).¹⁵⁾

16.5 Ялгаралт

¹⁴C-розувастатин кальцийн 20мг тунг эрүүл насанд хүрсэн 6 эрэгтэйд (бусад улсад хийгдсэн судалгаа) нэг удаа амаар хэрэглэсний дараа радиоидэвхийн ихэнх хэсэг нь өтгөнөөр (90.2%) ялгарсан бөгөөд шээсээр ялгарах радиоидэвхийн хувь 10.4% байсан. Хувираагүй эмийн шээс болон өтгөнөөр ялгарах хувь нь уусан тунтай харьцуулахад тус тус 4.9% болон 76.8% байв.¹⁴⁾

16.6 Доорх онцгой өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгчид

16.6.1 Хүйс ба насны ялгаанд үзүүлэх нөлөө

Розувастатин кальцийн 40мг (зөвшөөрөгдөөгүй тун) тунг залуу эрэгтэйчүүд, ахимаг насны эрэгтэйчүүд, залуу эмэгтэйчүүд, ахимаг насны эмэгтэйчүүд гэх мэт тус бүр 8 оролцогчид (бусад улсад хийгдсэн судалгаа) нэг удаа ууж хэрэглэсний дараа эрэгтэйчүүдийн C_{max} болон AUC_{0-t} нь эмэгтэйчүүдийнхтэй харьцуулахад тус тус 82% болон 91% байсан. Харин залуу оролцогчдын C_{max} болон AUC_{0-t} нь ахимаг насныхтай харьцуулахад тус тус 112% болон 106% байсан. Эдгээр үр дүн нь хүйс ба насны зөрүүний нөлөө нь эмнэлзүйн хувьд ач холбогдолгүй болохыг харуулж байна.¹⁶⁾

16.6.2 Элэгний эмгэгийн нөлөө

Child-Pugh A (оноо: 5–6) эсвэл Child-Pugh B (оноо: 7–9) ангиллын элэгний үйл ажиллагааны алдагдалтай 6 эмчлүүлэгчдэд (бусад улсын) розувастатин кальцийн 10мг тунг 14 хоногийн турш өдөрт нэг удаа ууж хэрэглүүлэн, цусны сийвэн дэх розувастатины концентрацийг хэмжсэн. Элэгний үйл ажиллагааны алдагдалтай эмчлүүлэгчдэд C_{max} болон AUC_{0-24h} нь эрүүл насанд хүрсэн бүлэгтэй харьцуулахад тус тус 1.5–2.1 дахин болон 1.05–1.2 дахин өндөр байсан. Ялангуяа Child-Pugh-ийн оноо 8–9 байсан 2 эмчлүүлэгчид цусны сийвэн дэх концентрац нь бусад эмчлүүлэгчийнхээс өндөр байсан.¹⁷⁾ [2.2 ба 9.3 хэсгийг үзнэ үү.]

16.6.3 Бөөрний эмгэгийн нөлөө

Бөөрний эмгэгийн янз бүрийн хүндрэлийн зэрэгтэй (бусад улсын 4–8 эмчлүүлэгч) эмчлүүлэгчдэд розувастатин кальцийн 20мг тунг 14 долоо хоногийн турш өдөрт нэг удаа ууж хэрэглэсний дараах цусны сийвэн дэх розувастатины концентрацийг тодорхойлсон. Хөнгөн болон дунд зэргийн бөөрний эмгэгтэй эмчлүүлэгчдэд цусны сийвэн дэх розувастатины концентрац төдийлөн өөрчлөгдөөгүй. Харин хүнд зэргийн бөөрний эмгэгтэй (креатинины клиренс < 30 мл/мин/1.73м²) эмчлүүлэгчдэд цусны сийвэн дэх концентрац нь эрүүл насанд хүрсэн хүмүүстэй харьцуулахад ойролцоогоор 3 дахин нэмэгдсэн байна.¹⁸⁾ [7.1 ба 9.2 хэсгийг үзнэ үү.]

16.7 Эмийн харилцан үйлчлэл

16.7.1 Антицидууд

Розувастатиныг антацидтай хавсарч хэрэглэсэн үед розувастатины C_{max} болон AUC_{0-24h} нь тус тус 50% болон 46% болж буурсан. Харин розувастатин хэрэглэснээс хойш 2 цагийн дараа антацид хэрэглэсэн үед розувастатины C_{max} болон AUC_{0-24h} нь хавсарч хэрэглээгүй үеийнхтэй харьцуулахад тус тус 84% болон 78% байсан (бусад улсын мэдээлэл).¹⁹⁾ [10.2 хэсгийг үзнэ үү.]

16.7.2 Циклоспорин

Зүрх шилжүүлэн суулгуулсан циклоспорин хэрэглэж буй эмчлүүлэгчдэд розувастатиныг хавсарч хэрэглэх үед розувастатины C_{max} болон AUC_{0-24h} нь эрүүл насанд хүрсэн хүмүүст розувастатиныг дангаар нь давтан хэрэглэсний дараахтай харьцуулахад тус тус 10.6 дахин болон 7.1 дахин өндөр байсан (бусад улсын мэдээлэл). Розувастатин нь элгэнд OATP1B1 тээвэрлэгчээр дамжин шимэгддэг ба циклоспорин нь энэ шимэгдэлтийг дарангуйлснаар розувастатины сийвэн дэх концентрацийг нэмэгдүүлдэг гэж үзэж байна.²⁰⁾ [2.4 ба 10.1 хэсгийг үзнэ үү.]

16.7.3 Гемфиброзил

Розувастатиныг гемфиброзилтой (Япон Улсад зөвшөөрөл аваагүй) хавсарч хэрэглэсэн үед розувастатины Стах болон AUC_{0-t} нь тус тус 2.21 дахин болон 1.88 дахин нэмэгдсэн (бусад улсын мэдээлэл). Розувастатин нь элгэнд ОАТР1В1-р дамжин ба гемфиброзил нь энэ шимэгдэлтийг дарангуйлнаар розувастатины сийвэн дэх концентрацийг нэмэгдүүлдэг гэж үзэж байна.²¹⁾

16.7.4 Бусад эмүүд

Флуконазол (СҮР2С9, СҮР2С19-ийн дарангуйлагч), кетоконазол, итраконазол болон эритромицин (СҮР3А4, Р-гликопротеины дарангуйлагчид)-тай хавсарч хэрэглэх судалгааг хийж, Р450 дарангуйлагчдын розувастатины фармакокинетикт үзүүлэх нөлөөг үнэлсэн бөгөөд тодорхой харилцан үйлчлэл ажиглагдаагүй (бусад улсын мэдээлэл).²²⁻²⁵⁾

Мөн СҮР2С9, СҮР3А4-ийн субстрат болох варфарин, эсвэл дигоксинтой хавсарч хэрэглэх үед фармакокинетикийн харилцан үйлчлэл илрээгүй байна (бусад улсын мэдээлэл).^{26),27)}

Жирэмслэлтээс хамгаалах ууж хэрэглэх эмтэй хавсарч хэрэглэсэн судалгаанд СҮР3А4-г өдөөгч үйлдэл байгаа эсэхийг шалгасан ба сийвэн дэх этинилэстрадиолын концентрац буураагүй нь розувастатин СҮР3А4-г өдөөх нөлөөгүйг харуулж байна (бусад улсын мэдээлэл).²⁸⁾

16.7.5 *In vitro* судалгаа

Хүний чөлөөт гепатоцит ашигласан *in vitro* судалгаанд N-десметил хэлбэр үүссэн боловч бодисын солилцооны хурд маш удаан байсан. Мөн N-десметилжилтэд голчлон оролцсон Р450-н молекул хэлбэрүүд нь СҮР2С9 болон СҮР2С19 байсан боловч СҮР2D6, СҮР3А4 оролцох боломжтой гэсэн таамаг дэвшүүлсэн байна.^{29),30)}

Розувастатины 50мкг/мл концентрац нь Р450 (СҮР1А2, СҮР2С9, СҮР2С19, СҮР2D6, СҮР2Е1, СҮР3А4)-н идэвхийг дарангуйлах нь 10%-иас бага байсан.²⁹⁾

16.8 Бусад

<РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг “ТОВА”>

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг “ТОВА” нь уусалтын шинж чанараараа РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг “ТОВА” -тай тэнцүү гэж тогтоогдсон ба лавлагаа эмтэй биотэнцэхүйц гэж үзсэн.³¹⁾

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 10мг “ТОВА”>

РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 10мг “ТОВА” нь уусалтын шинж чанараараа РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 5мг “ТОВА” -тай тэнцүү гэж тогтоогдсон ба лавлагаа эмтэй биотэнцэхүйц гэж үзсэн.³²⁾

17. ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА

17.1 Аюулгүй байдал ба үр нөлөөний талаарх эмнэлзүйн судалгаа

<Гиперхолестеринеми>

17.1.1 Гадаад улсад (Японоос өөр улсад) хийгдсэн III шатны тун-хариу урвалын судалгаа

Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн double-blind судалгаанд, розувастатин (5–80мг) болон аторвастатин (10–80мг)-ыг өдөрт нэг удаа 6 долоо хоногийн турш хэрэглэснээр нийт холестерин, триглицерид, БНЛП-холестерины түвшинг бууруулж ӨНЛП-холестерины түвшинг ихэсгэх нөлөө үзүүлсэн. Мөн апопротеин В болон ӨНЛП(бус)-холестериныг бууруулж, апопротеин А-I-ий түвшинг нэмэгдүүлсэн. Түүнчлэн БНЛП-холестерин/ӨНЛП-холестерин, нийт холестерин/ӨНЛП-холестерин, ӨНЛП(бус)-холестерин/ӨНЛП-холестерин болон апопротеин В/апопротеин А-I харьцаа буурсан.

Розувастатины эмчилгээний үр нөлөө нь хэрэглэснээс хойш 1 долоо хоногийн дотор илэрч, 2 долоо хоногийн дотор 90%-д хүрсэн. Дээд үр нөлөө нь 4 долоо хоногийн дараа илэрч, түүнээс хойш хадгалагдсан байна.

Гаж нөлөө илэрсэн хувь нь розувастатин 5мг хэрэглэсэн бүлэгт 10.5% (4/38), 10мг бүлэгт 15.6% (7/45), 20мг бүлэгт 17.9% (7/39) байсан. Аль ч эмчилгээний бүлэгт 3 ба түүнээс дээш эмчлүүлэгчдэд илэрсэн гаж нөлөө байгаагүй.^{33),34)}

17.1.2 Япон Улсад хийгдсэн II шатны судалгаа

Double-blind судалгаанд розувастатин 2.5–20мг тунг өдөрт нэг удаа 6 долоо хоногийн турш хэрэглэсний дараах сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж хувийн өөрчлөлтийг Хүснэгт 1.-д үзүүлсэн болно.

Хүснэгт 1. Сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж өөрчлөлт (гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн судалгаа)

Тун	2.5мг (n=17)	5мг (n=12)	10мг (n=14)	20мг (n=18)
БНЛП-холестерин (%)	-44.99	-52.49	-49.60	-58.32
Нийт холестерин (%)	-31.59	-36.40	-34.60	-39.58
Триглицерид (%)	-17.35	-23.58	-19.59	-17.01
ӨНЛП-холестерин (%)	7.64	9.09	14.04	11.25
Апопротеин В (%)	-38.56	-45.93	-43.97	-50.38
Апопротеин А-I (%)	5.42	6.25	10.61	9.72
Апопротеин А-II (%)	0.38	4.27	7.78	7.73

Розувастатин 2.5мг хэрэглэсэн бүлэгт 38.9% (7/18), 5мг бүлэгт 20.0% (3/15), 10мг бүлэгт 13.3% (2/15), 20мг бүлэгт 47.4% (9/19)-д нь гаж нөлөө илэрсэн. Нийт 67 судалгаанд оролцогчоос хамгийн багадаа 3 хүнд хэвлийн өвдөлт, СК-ийн түвшин нэмэгдэх, ү-GTP-ийн түвшин нэмэгдэх (тус бүр 3 тохиолдол) зэрэг гаж нөлөө илэрсэн.³⁵⁾

17.1.3 Гадаад улсад хийгдсэн III шатны судалгаа

Double-blind гурван судалгааны нэгтгэсэн мэдээллийг дүгнэсэн. Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчид розувастатин 5мг эсвэл 10мг тунг өдөрт нэг удаа 12 долоо хоногийн турш ууж хэрэглэсний дараах сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж өөрчлөлтийг Хүснэгт 2-т үзүүлсэн ба липидийн үзүүлэлтүүд бүхэлдээ сайжирсныг харуулж байна.³⁶⁾

Хүснэгт 2. Сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж өөрчлөлт (гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн судалгаа)

Тун	5мг (n=390)	10мг (n=389)
БНЛП-холестерин (%)	-41.9	-46.7
Нийт холестерин (%)	-29.6	-33.0
Триглицерид (%)	-16.4	-19.2
ӨНЛП-холестерин (%)	8.2	8.9
ӨНЛП (бус)-холестерин (%)	-38.2	-42.6
Апопротеин В (%)	-32.7	-36.5
Апопротеин А-I (%)	6.0	7.3

17.1.4 Гадаад улсад хийгдсэн III шатны урт хугацааны хэрэглээний судалгаа

Гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн double-blind судалгаанд розувастатиныг 5мг эсвэл 10мг тунгаар эхлүүлж, БНЛП-холестерины түвшин NCEP II удирдамжийн зорилтот түвшинд хүрэх хүртэл тунг нэмэгдүүлсэн. 52 дахь долоо хоногт анхны тун болох 5мг болон 10мг-аар тасралтгүй эмчилгээ хийлгэсэн эмчлүүлэгчдийн хувь нь тус тус 76% (92/121) болон 82% (88/107) байв. Розувастатин 5мг уусан бүлэгт 29.4% (40/136), 10мг уусан бүлэгт 26.5% (35/132)-д нь гаж нөлөө илэрсэн. Аль ч эмчилгээний бүлэгт хамгийн багадаа 3 эмчлүүлэгчдэд суулгалт, диспепси, гэдэс дүүрэх, булчингийн өвдөлт, нойргүйдэл, тууралт, хэвлийн өвдөлт болон астени зэрэг гаж нөлөө илэрсэн.^{37),38)}

<Удамшлын гиперхолестролеми >

17.1.5 Япон Улсад хийгдсэн II шатны урт хугацааны хэрэглээний судалгаа

Гетерозигот удамшлын гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд розувастатин 10мг тунгаар эмчилгээг эхлүүлж, 6 долоо хоногийн зайтайгаар тунг нэмэгдүүлсэн ба эмчилгээний үеийн сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж өөрчлөлтийг доор үзүүлэв.

Хүснэгт 3. Сийвэн дэх липидийн түвшний дундаж өөрчлөлт (удамшлын гиперхолестеринемитэй эмчлүүлэгчдэд хийсэн судалгаа)

Тун	10мг (n=37)	20мг (n=37)
БНЛП-холестерин (%)	-49.2	-53.9
Нийт холестерин (%)	-39.4	-43.3
Триглицерид (%)	-18.2	-23.6
ӨНЛП-холестерин (%)	9.6	13.8

Хамгийн багадаа 3 эмчлүүлэгчдэд СК-ийн түвшин нэмэгдсэн гаж нөлөө илэрсэн. (3/37, 8.1%).^{39),40)}

18. ЭМ СУДЛАЛ

18.1 Үйлдлийн идэвх

Розувастатин кальци нь элгэнд холестерин нийлэгжилтийг саатуулдаг фермент болох HMG-CoA редуктазыг сонгомлоор болон өрсөлдөн дарангуйлж, холестерин нийлэгжилтийг дарангуйлна. Ингэснээр элгэн дэх холестерин агууламж буурч, үүнийг нөхөх зорилгоор БНЛП-ы рецепторын нийлэгжилт өдөөгдөнө. Энэ БНЛП рецептороор дамжин холестерин агууламж өндөртэй липопротеин болох БНЛП элгэнд илүү ихээр шимэгдэж, улмаар цусан дахь холестерин түвшин буурна.

Розувастатин кальци нь идэвхтэй тээвэрлэлтийн тогтолцоогоор голчлон элгэнд шимэгддэг бөгөөд липидэд харьцангуй бага уусамтгай тул идэвхтэй тээвэрлэгч тогтолцоогүй бусад эрхтэнд шимэгдэх магадлал бага. Иймд уг эмийг элэгний өвөрмөц HMG-CoA редуктазын дарангуйлагч гэж үздэг.^{41),42)}

18.1.1 HMG-CoA редуктаза ферментийг саатуулах үйлдэл

Розувастатин кальци нь харх болон хүний элэгний микросомоос гарган авсан HMG-CoA редуктаза болон хүний HMG-CoA редуктаза ферментийн катализатор домайнуудад (*in vitro*) дарангуйлах үйлдэл үзүүлсэн.⁴³⁾

18.1.2 Элэгний холестерин нийлэгжилтийг дарангуйлах үйлдэл

Розувастатин кальци нь хархны элэгний эсүүдэд холестерин нийлэгжилтийг тунгаас хамааран дарангуйлсан. Түүнчлэн энэ дарангуйлах үйлдэл нь HMG-CoA редуктаза ферментийн дарангуйлагч бусад эмтэй харьцуулахад илүү удаан хугацаанд хадгалагдсан.⁴³⁾

18.1.3 БНЛП-ы рецепторыг идэвхжүүлэх үйлдэл

Розувастатин кальци нь хүний элэгний хавдрын гаралтай HerG2 эсүүдэд БНЛП рецепторын mRNA-г концентрацаас хамааран нэмэгдүүлж, улмаар БНЛП рецепторт холбогдох идэвхийг (*in vitro*) ихэсгэсэн.⁴⁴⁾

18.2 Цусан дахь холестеринг бууруулах үйлдэл

Розувастатин кальци нь хүний удамшлын гиперхолестеринеми үүсгэсэн загварын амьтан болох нохой, синомогус төрлийн сармагчин, туулайн сийвэн дэх нийт холестеринг бууруулсан. Мөн апопротеин E*3Leiden трансген хулгана (гипер-МБНЛПротенемийн загвар) болон хүний апопротеин В/СЕТР (холестерин эфир дамжуулах уураг) трансген хулгана (хүний холестерин солилцоотой төстэй липидийн солилцооны загвар үүсгэсэн)-д цусны сийвэн дэх холестеринг мэдэгдэхүйц бууруулсан. Нохойд HMG-CoA редуктаза ферментийн урвалын бүтээгдэхүүн болох мевалонатын цусан дахь концентрац нь тунгаас хамааран буурсан байна.⁴⁵⁾⁻⁴⁹⁾

18.3 Атеросклерозын явцыг дарангуйлах үйлдэл

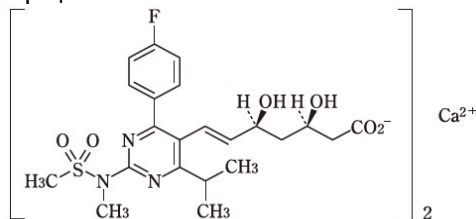
Розувастатин кальци нь хүний удамшлын гиперхолестеринеми үүсгэсэн загварын амьтан болох туулайд аорт дахь липид хуримтлагдсан хэсэг болон холестерин агууламжийг бууруулж, улмаар атеросклерозын эмгэг өөрчлөлтийн явцыг дарангуйлсан.⁴⁷⁾

18.4 Триглицерид бууруулах үйлдэл

Розувастатин кальци нь апопротеин E*3Leiden трансген хулгана болон хүний апопротеин В/СЕТР трансген хулганад цусны сийвэн дэх триглицеридын түвшинг бууруулсан.^{48),49)}

19. ФИЗИК ХИМИЙН ШИНЖ ЧАНАР

Бүтцийн томъёо:



Худалдааны нэршил:

Химийн нэршил:

Розувастатин кальци

Монокальцийн бис[(3R,5S,6E)-7-{4-(4-флюорофенил)-6-(1-метилэтил) [метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил}-3,5-дигидроксигепт-6-эноат]

Молекулын томьёо: $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$
Молекулын жин: 1001.14
Ерөнхий шинж: Розувастатин кальци нь цагаан нунтаг хэлбэртэй байдаг. Энэ нь ацетонитрилд чөлөөтэй, метанолд уусамтгай, усанд бага зэрэг уусамтгай бөгөөд этанолд бараг уусдаггүй байна (99.5). Чийг шингээх шинж чанартай.

20. ХАДГАЛАЛТЫН АНХААРУУЛГА

<ОД шахмал>

Хөнгөн цагаан савлагааг нээсний дараа гэрлээс хол хадгална.

22. САВЛАГАА

<РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10] (РТР)

500 шахмал [10 шахмал x 50] (РТР)

140 шахмал [14 шахмал x 10] (РТР)

700 шахмал [14 шахмал x 50] (РТР)

300 шахмал [шилэн флакон]

<РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10] (РТР)

500 шахмал [10 шахмал x 50] (РТР)

140 шахмал [14 шахмал x 10] (РТР)

300 шахмал [шилэн флакон]

<РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10] (РТР)

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

500 шахмал [10 шахмал x 50 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

140 шахмал [14 шахмал x 10 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 5мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

140 шахмал [14 шахмал x 10 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

<РОЗУВАСТАТИН ОД ШАХМАЛ 10мг "ТОВА">

100 шахмал [10 шахмал x 10 (РТР), Чийг шингээх хүчилтөрөгч саармагжуулагчтай]

23. ЭШЛЭЛҮҮД

- 1) Lehtisalo M, et al.: Br J Clin Pharmacol.2023;89(7):2309-2315
- 2) Lehtisalo M, et al.: Clin Pharmacol Ther.2024;115(1):71-79
- 3) Zurth C, et al.: Eur.J Drug Metab.Pharmacokinet.2019;44(6):747-759
- 4) Plasma concentration after single-dose administration (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.3.1)
- 5) Martin PD, et al.: Clin.Ther.2003;25(8):2215-2224
- 6) Plasma concentration after repeated administration (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document A 3.2.2, F 3.4)
- 7) Plasma concentration in patients (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.6, F 3.7.8)
- 8) Martin PD, et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.2002;54(5):472-477
- 9) Yuzuru Takeuchi, et al.: Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science.2017;74(10):1227-1237
- 10) Kyoko Matsuguma, et al.: Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science.2017;74(10):1239-1256
- 11) Bioavailability (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.5)
- 12) Food effect (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.7.5)
- 13) Protein binding rate (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 2.2.5)

- 14) Urinary/fecal excretion rate (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.7.9)
- 15) Plasma concentration of HMG-CoA reductase inhibitory activator (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.7.9)
- 16) Martin PD, et al.: J.Clin.Pharmacol.2002;42(10):1116-1121
- 17) Simonson SG, et al.: Eur.J.Clin.Pharmacol.2003;58(10):669-675
- 18) Influence of renal disorder (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application Document F 3.7.11)
- 19) Drug interaction - antacid (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F 3.7.12)
- 20) Simonson SG, et al.: Clin.Pharmacol.Ther.2004;76(2):167-177
- 21) Schneck DW, et al.: Clin.Pharmacol.Ther.2004;75(5):455-463
- 22) Cooper KJ, et al.: Eur.J.Clin.Pharmacol.2002;58(8):527-531
- 23) Cooper KJ, et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.2003;55(1):94-99
- 24) Cooper KJ, et al.: Clin.Pharmacol.Ther.2003;73(4):322-329
- 25) Cooper KJ, et al.: Eur.J.Clin.Pharmacol.2003;59(1):51-56
- 26) Simonson SG, et al.: J.Clin.Pharmacol.2005;45(8):927-934
- 27) Martin PD, et al.: J.Clin.Pharmacol.2002;42(12):1352-1357
- 28) Simonson SG, et al.: Br.J.Clin.Pharmacol.2004;57(3):279-286
- 29) McCormick AD, et al.: J.Clin.Pharmacol.2000;40:1055
- 30) *In vitro* metabolism of rosuvastatin (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document F. 3.7.9)
- 31) Internal data: Bioequivalence test (Tablets 10 mg)
- 32) Internal data: Bioequivalence test (OD Tablets 10 mg)
- 33) Schneck DW, et al.: Am.J.Cardiol.2003;91(1):33-41
- 34) Dose-response comparison study with atorvastatin (Crestor Tablets, approved on January 19, 2005; Brief summary of Application document G. 1.3.2)
- 35) Efficacy in Japanese patients with hypercholesterolemia (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document G 1.2.3)
- 36) Efficacy in non-Japanese patients with hypercholesterolemia (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document G. 2.1.2)
- 37) Efficacy in long-term administration in non-Japanese patients with hypercholesterolemia (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document G.1.5.2)
- 38) Olsson AG, et al.: Am.Heart J.2002;144(6):1044-1051
- 39) Mabuchi H, et al.: J.Atheroscler.Thromb.2004;11(3):152-158
- 40) Dose escalation and long-term administration study in patients with heterozygous FH (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document G 1.4.2)
- 41) Nezasa K, et al.: Xenobiotica.2003;33(4):379-388
- 42) Summary of mechanism of action (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document E. 1.2)
- 43) McTaggart F, et al.: Am.J.Cardiol.2001;87(5A):28B-32B
- 44) Action on LDL receptor (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document E.1.2.3)
- 45) Action on blood lipids in dogs (Crestor Tablets: approved on January 19, 2005, Brief summary of Application document E.1.1.1)
- 46) Action on serum cholesterol and lipoprotein cholesterol in cynomolgus monkeys (Crestor Tablets, approved on January 19, 2005; Brief summary of Application document E.1.1.2)
- 47) Action on serum cholesterol and arteriosclerotic lesions in WHHL rabbits (Crestor Tablets, approved on January 19, 2005; Brief summary of Application document E.1.1.3)
- 48) Action on apoprotein E*3Leiden transgenic mice (Crestor Tablets, approved on January 19, 2005; Brief summary of Application document E.1.1.4)
- 49) Action on human apoprotein B/CETP transgenic mice (Crestor Tablets, approved on January 19, 2005; Brief summary of Application document E.1.1.5)

26. МАРКЕТИНГИЙН ЗӨВШӨӨРӨЛ ЭЗЭМШИГЧ, г.м.

26.1 Маркетингийн зөвшөөрөл эзэмшигч

ТОВА ФАРМАЦЕВТИКАЛ КО., ЛТД.
2-11, Шинбаши-чо, Кадома, Осака 571-8580
ЯПОН УЛС