

TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. JAPAN

Дахин хянасан: 2018 оны 12 сар (4 дэх хувилбар. "Тун ба хэрэглэх арга" зэрэг хэсэгт өөрчлөлт хийсэн хувилбар.)
Дахин хянасан: 2018 оны 10 сар (3 дахь хувилбар)

HMG-CoA редуктаза ферментийг саатуулагч

Зөвхөн жороор олгогддог эм*1)

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"/ шахмал 5мг "ТОВА"/ шахмал 10мг "ТОВА"

HMG-CoA Reductase Inhibitor

Prescription-only drug*1)

ROSUVASTATIN TABLETS 2.5mg "TOWA" / TABLETS 5mg "TOWA" / TABLETS 10mg "TOWA"

Хадгалах нөхцөл:

Тасалгааны хэмд хадгална.

Хүчинтэй хугацаа:

Хайрцаг, шошго дээр тэмдэглэсэн.

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

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

ХОРИГЛОХ ЗААЛТ (Розувастатин шахмалыг 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 сэдрэл, 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].
- Жирэмсэн эсвэл жирэмсэн байх магадлалтай эмчлүүлэгч ["Жирэмсэн, төрөлт, хөхүүл үеийн хэрэглээ" хэсгийг харна уу].
- Циклоспориноор эмчлүүлж буй эмчлүүлэгч ["Эмийн харилцан нөлөөлөл" хэсгийг харна уу.]

ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТ**

Гиперхолестеролеми, удамшлын гиперхолестеролеми.

ХЭРЭГЛЭХ ЗААЛТАНД ТАВИГДАХ БОЛГООМЖЛОЛ

- Зохих нарийвчилсан шинжилгээг урьдчилан хийж, гиперхолестеролеми эсвэл удамшлын гиперхолестеролеми илэрсэн тохиолдолд, энэ эмийг хэрэглэх талаар анхаарч үзэх нь зүйтэй.
- 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 розувастатиний эхлэх тунг 2.5мг-аар өдөрт нэг удаа хэрэглэхийг зөвлөдөг. Гэвч бага нягтралтай липопротеин-холестерол(LDL-cholesterol)-ыг яаралтай бууруулах шаардлагатай байгаа эмчлүүлэгчдэд энэ эмийг 5мг тунгаар эхэлж болно. 2.5 эсвэл 5мг тунг эмчлүүлэгчийн нас болон шинж тэмдэг дээр тулгуурлан өөрчилж болох ба эмчилгээг эхэлснээс эсвэл тунг ихэсгэсний дараагаас 4 долоо хоногийн дараа бага нягтралтай липопротеин-холестерол(LDL-cholesterol) хангалтгүй хэмжээгээр буурсан тохиолдолд, аажмаар 10мг хүртэл ихэсгэх боломжтой.

10мг тунг цаашид өдрийн 20мг хүртэл ихэсгэх боломжтой. Энэ нь зөвхөн, 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

- Креатининий клиренс 30мл/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)
- 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.)

- 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 байна. Рабдомиолизтай холбоотойгоор бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэл мөн ажиглагддаг байна ("ТУН БА ХЭРЭГЛЭХ ҮЕИЙН БОЛГООМЖЛОЛ" хэсгийг харна уу).]

ЕРӨНХИЙ ШИНЖ

	Розувастатин шахмал 2.5мг "ТОВА"	Розувастатин шахмал 5мг "ТОВА"	Розувастатин шахмал 10мг "ТОВА"	
Шахмал дахь идэвхтэй бодис	Розувастатин кальци 2.6мг (Розувастатин 2.5мг хэлбэрээр)	Розувастатин кальци 5.2мг (Розувастатин 5мг хэлбэрээр)	Розувастатин кальци 10.4мг (Розувастатин 10мг хэлбэрээр)	
Туслах бодис	D-Маннитол, бичил талстат целлюлоз, кросповидон, натрийн бикарбонат, цахиурын усгүй сул хүчил, магнийн стеарат, гипромеллоз, триацетин, титаний оксид, төмрийн шар исэл, макрогол 6000			
Харагдах байдал	Шар хальсан бүрхүүлтэй шахмал			
Тодорхойлох тэмдэг	Дээд гадаргуу	ロスバ 2.5	ロスバ 5	ロスバ 10
	Доод гадаргуу	スタチン トーク	スタチン トーク	スタチン トーク
Харагдах байдал	Дээд гадаргуу			
	Доод гадаргуу			
	Хажуу тал			
Диаметр (мм)	5.7	7.2	9.2	
Зузаан (мм)	3.2	3.3	4.2	
Жин (мг)	80.3	133	262.8	

- 2) Архины хамааралтай, элэгний эмгэгтэй эсвэл өмнө нь элэгний эмгэгээр өвчилж байсан өгүүлэмжтэй эмчлүүлэгч [Энэхүү эм нь ихэвчлэн элэг рүү тархагдан үйлчилгээг үзүүлдэг учир элэгний эмгэгийг хүндрүүлэх магадлалтай. Архины хамааралтай эмчлүүлэгчдэд рабдомиолиз мөн үүсэх магадлалтай хэмээн мэдээлэгдсэн байна (“ХОРИГЛОХ ЗААЛТ” хэсгийг харна уу).]
- 3) Фибратууд (безафибрат гэх мэт), никотиний хүчил, мөөгөнцрийн эсрэг азолийн (итраконазол гэх мэт) эсвэл макролидийн бүлгийн антибиотик (эритромицин гэх мэт) хэрэглэж байгаа эмчлүүлэгч [Ерөнхийдөө, эдгээр эмийг HMG-CoA редуктаза ферментийг дарангуйлагчтай зэрэг хэрэглэх нь рабдомиолиз үүсгэх шалтгаан болох магадлалтай (“Эмийн харилцан нөлөөлөл” хэсгийг харна уу)].
- 4) Гипотирозидизм, удамшлын гаралтай булчингийн эмгэгүүд (булчингийн дистрофи гэх мэт) 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) Өндөр настай эмчлүүлэгч [“Өндөр настны хэрэглээ” хэсгийг харна уу].

2. Онцгой анхааруулга

- 1) Гиперхолестеролемийн суурь эмчилгээ болох хоолны дэглэм эмчилгээ урьдчилан хийсэн байх хэрэгтэй. Мөн түүнчлэн дасгал хөдөлгөөний эмчилгээ болон зүрхний ишемийн эрсдэлт хүчин зүйлс болох даралт ихсэлт болон тамхи таталтыг бууруулах талаар юуны түрүүнд урьдчилан бодолцох 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 болж шаардлагатай хэмээн үзэж байгаа тохиолдолд л хэрэглэх боломжтой юм. Бөөрний үйл ажиллагааны хурдацтай доройтлолтой холбоотойгоор рабдомиолиз үүсэх магадлалтай байна. Хэрвээ зайлшгүй нөхцөл байдлаас болж энэ эмийг фибратуудтай нэгэн зэрэг хэрэглэсэн тохиолдолд, бөөрний үйл ажиллагааны сорил зэрэг шинжилгээг үечлэн хийх нь зүйтэй. Хэрвээ рабдомиолизийн аль нэг шинж тэмдэг (миалги, 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. Хэрвээ эмчилгээний хариу урвал үзүүлэхгүй байвал энэ эмийг хэрэглэхээ зогсоох шаардлагатай.
- 4) Проксимал булчингийн супралаар 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 хүртэл хадгалагдсаар байсан нь бүртгэгдсэн. Тиймээс, 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 OATP1B1 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 Сондимум Неорал г.м.	Энэ эмийг циклоспорин хэрэглэж буй зүрх шилжүүлэн суулгасан реципиентүүдэд нэгэн зэрэг хэрэглэхэд цусан дахь циклоспориний концентрац өөрчлөгдөөгүй байна. Гэвч 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 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. Гэвч, ерөнхийдөө энэ бэлдмэлийг HMG-CoA редуктаз дарангуйлагчтай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь миалги, бие сульдах байдлаар илрэх рабдомиолиз, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, болон бөөрний үйл ажиллагааны цочмог хүндрэлтэй холбоотойгоор цус/шээсэн дэх миоглобин ихсэх магадлалтай.	Энэ хоёр эмийг хэрэглэх үед 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 г.м. Макролидийн бүлгийн антибиотикүүд 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/шээсэн дэх миоглобин ихсэлт үүсэх магадлалтай.	Эрсдэлт хүчин зүйлс: бөөрний дутагдалтай эмчлүүлэгчид
Кумарины антикоагулянтууд: Варфарин	Эдгээр эмүүдийн антикоагулянт идэвх нь ихсэх магадлалтай. Хэрвээ энэ бэлдмэлийг эдгээр антикоагулянтуудтай хамт хэрэглэвэл, хэрэглэж эхэлмэгц, тунг шинэчилсэн хугацаанд протромбиний хугацаа-олон улсын тэнцвэржүүлсэн харьцаа (INR) болон үзүүлэлтүүдийг тогтмол хянаж байх шаардлагатай бөгөөд зохих хэмжээгээр варфариний тунг өөрчлөх гэх мэт урьдчилан сэргийлэлтийг хийх шаардлагатай.	Механизм нь тодорхойгүй
Антацидууд Магнийн гидроксид/ хөнгөн цагааны гидроксид	Цусан дахь розувастатиний концентрац ойролцоогоор 50%-аар 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 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 ^{Note 2)} -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 симепреви́ртэй нэгэн зэрэг хэрэглэх нь цусан дахь розувастатинийг концентрацийг ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Симепревир нь ОАТР1В1-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Даклатасвир Асунапревир Даклатасвир/ асунапревир/ беклабувир	Розувастатинийг даклатасвир, асунапревир эсвэл даклатасвир/асунапревир/беклабувир ^{Note 2)} -тай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь цусан дахь розувастатинийг концентрацийг ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Даклатасвир болон беклабувир нь ОАТР1В1/В3, болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай. Асунапревир нь мөн түүнчлэн ОАТР1В1/В3-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай байна.
Регорафениб	Розувастатинийг регорафенибтай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний АУС болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 3.8 дахин болон 4.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгджээ.	Регорафениб нь BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.
Гразопревир/ элбасвир	Розувастатинийг гразопревир ^{Тэмдэглэл 2)} болон элбасвиртай нэгэн зэрэг хэрэглэхэд розувастатиний АУС болон Стах-ийг тус тус ойролцоогоор 2.3 дахин болон 5.5 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Зүүн баганад жагсаагдсан эмүүд BCRP-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай байна.
Элтромбопаг	Розувастатинийг элтромбопагтай нэгэн зэрэг хэрэглэх нь розувастатинийг АУС-ийг ойролцоогоор 1.6 дахин ихэсгэсэн хэмээн бүртгэгдсэн байна.	Элтромбопаг нь ОАТР1В1 болон BCRP-ий үйл ажиллагааг дарангуйлах магадлалтай.

^{Тэмдэглэл 2)} Эдгээр эмүүд зөвшөөрөгдсөн тун хэмжээнээс өөрөөр хэрэглэгдсэн бусад эмийн үйлдвэрүүдэд хийгдсэн судалгаанууд дээр үндэслэсэн мэдээлэл.

4. Гаж нөлөө

Гаж нөлөөний тохиолдлыг сайтар харуулах эмийн хэрэглээний судалгаа хийгдээгүй байна.

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

- Рабдомиолиз:** Миалги, бие сульдах, креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэх, болон цус/шээсэн дэх миоглобин ихсэх болон бөөрний цочмог гэмтэл гэх мэт бөөрний ноцтой эмгэгүүд илрэх боломжтой. Эдгээр шинж тэмдэг илэрсэн тохиолдолд энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг яаралтай зогсоох шаардлагатай.
- Миопати:** Миопати илрэх боломжтой. Хэрвээ өргөн хүрээг хамарсан миалги, хүнд бие сульдал болон креатин киназа [СК (креатин-фосфокиназа СРК)] ихсэлт нь илэрхий ажиглагдвал энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоох шаардлагатай.
- Дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати:** Дархлаанаас үүдэлтэй үхжилт миопати илрэх магадлалтай. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд байлгах шаардлагатай бөгөөд хэрвээ ямар нэг хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- Элэгний үрэвсэл, элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил, шарлалт:** АсАТ (GOT), эсвэл АлАТ (GPT) ихсэлт дагалдсан элэгний үрэвсэл, элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил 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 энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- Ялтас эс багасгах:** Ялтас эс багасч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг цусны шинжилгээ гэх мэт шинжилгээнүүдээр сайтар хянах шаардлагатай. Хэрвээ ямар нэгэн шинж тэмдэг ажиглагдвал энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- Хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг:** Судаслаг хаван гэх мэт хэт мэдрэгшлийн шинж тэмдэг илэрч болох юм. Эдгээр шинж илэрсэн тохиолдолд энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- Уушгины завсрын эдийн үрэвсэл:** Завсрын эдийн хатгалгаа үүсэх магадлалтай. Хэрвээ халуурах, ханиалгах, амьсгаадах, цээжний рентген шинжилгээний хэвийн бус үзүүлэлт илрэх зэрэг шинж тэмдгүүд илэрвэл энэхүү бэлдмэлийг удаан хугацааны эмчилгээний дэглэмд хэрэглэж байсан ч гэсэн хэрэглэхийг зогсоон кортикостероид эмчилгээг оролцуулан зохих эмчилгээг хийх шаардлагатай.
- Захын невропати:** Захын невропати болох гипозестези эсвэл үе мөчид хөших, өвдөлт эсвэл булчингийн сулрал илрэх боломжтой. Хэрвээ аль нэг хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.
- Олон хэлбэрт улайлт:** Олон хэлбэрт улайлт үүсч болзошгүй. Эмчлүүлэгчдийг сайтар хяналтанд байлгах шаардлагатай бөгөөд хэрвээ аль нэг хэвийн бус байдал ажиглагдвал энэхүү бэлдмэлийг хэрэглэхийг зогсоон зохих эмчилгээг хийх нь зүйтэй.

2) Бусад гаж нөлөө

	Тохиолдол тодорхойгүй
Арьсны талаас ³⁾	Загатнаа, тууралт, чонон хөрвөс
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 (АсАТ(GOT) ихсэх, АлАТ(GPT) ихсэх)
Бөөрний талаас	Протеинури ⁴⁾ , бөөрний хэвийн үйл ажиллагааны алдагдал (мочевин ихсэх, цусан дахь креатининий түвшин ихсэх)

³⁾ Хэрвээ эдгээр шинж тэмдэг ажиглагдвал энэ эмийг хэрэглэхээ зогсоох шаардлагатай.

⁴⁾ Протеинури ихэвчлэн түр зуурынх байдаг, гэхдээ хэрвээ тодорхойгүй шалтгаанаар протеинури хадгалагдсаар байвал энэ эмийн тунг багасгах гэх мэт зохих арга хэмжээг авах нь зүйтэй.

5. Өндөр настны хэрэглээ

Ерөнхийдөө, өндөр настны физиологийн үйл ажиллагаа нь буурсан байдаг тул энэ эмийг ахмад настны биенийн байдалд сайтар хяналт тавьж, хэрэглэх нь зүйтэй. Өндөр настуудад рабдомиолиз үүсэх өндөр магадлалтай хэмээн мэдээлэгдсэн болно.

Бусад эмийн үйлдвэрүүдэд хийгдсэн эмнэлзүйн судалгаануудад, өндөр настай болон бусад насны эмчлүүлэгчдийн цусан дахь розувастатиний концентрацийн илэрхий зөрүү ажиглагдаагүй байна.

6. Жирэмсэн, төрөлт, хөхүүл үеийн хэрэглээ

- Энэ бэлдмэлийг 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.]
- 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 (эмнэлзүйн туршлага байхгүй).

8. Хэрэглээтэй холбоотой болгоомжлол

Олгохтой холбоотой анхааруулга

Блистер буюу PTP (press-through package)-д савлагдсан эмийн хувьд, эмчлүүлэгчдэд шахмалыг хэрэглэхээс өмнө савлагаанаас хэрхэн гаргах шаардлагатай тухай зааварчилгааг өгөх хэрэгтэй. [Блистер савлагаа нь залгигдаж, хурц өнцөгнүүд нь улаан хоолойн салстыг цоолон, голтын үрэвсэл зэрэг ноцтой хүндрэл үүссэн тохиолдлууд бүртгэгдсэн.]

9. Бусад болгоомжлол

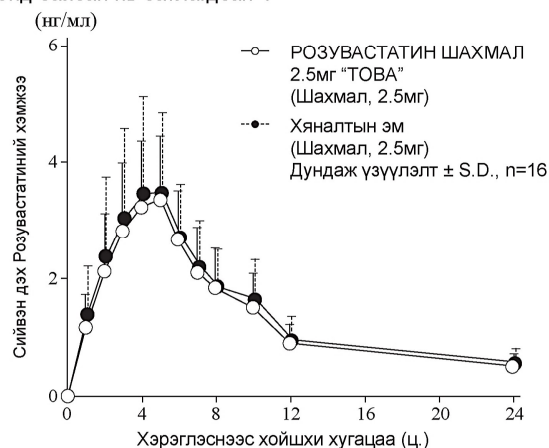
Япон Улсаас бусад улсад, розувастатин болон бусад HMG-CoA редуктаза ферментийг саатуулагч хэрэглэж буй эмчлүүлэгч чихрийн шижин тусах эрсдэл нь нэмэгдэж байгаа нь ажиглагдсан байна.

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) уулгаж, солибоцон турших аргаар, хувираагүй эмийн цусан дахь концентрацийг тодорхойлсон. Үр дүнгийн фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба Cmax) 90%-ийн итгэх интервалтайгаар статистик үнэлгээг хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмийн биотэнцэхүйн нь log (0.80) ба log (1.25)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан¹⁾.



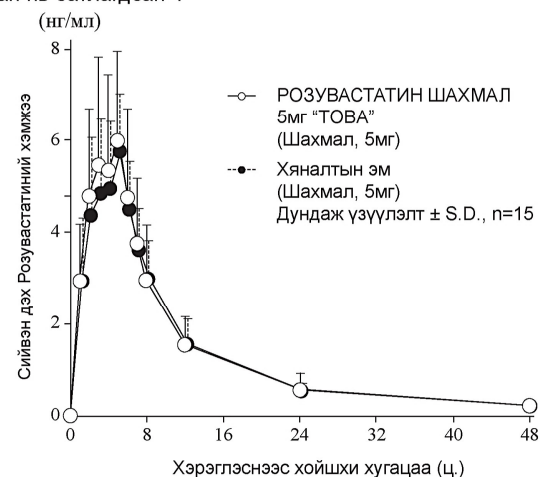
	Тогтоогдсон үзүүлэлтүүд		Лавлагаа үзүүлэлтүүд	
	AUC ₂₄ (нг-цаг/мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (цаг)	T _{1/2} (цаг)
Розувастатин шахмал 2.5мг "ТОВА" (Шахмал, 2.5мг)	32.38±11.41	3.503±1.116	4.7±0.6	9.14±1.47
Хяналтын эм (Шахмал, 2.5мг)	34.56±14.27	3.731±1.537	4.7±0.5	9.17±2.24

(Дундаж үзүүлэлт ± S.D., n=16)

AUC ба Cmax 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) уулган солибоцон турших аргаар хувираагүй эмийн цусан дахь концентрацийг тодорхойлсон. Үр дүнгийн фармакокинетикийн үзүүлэлтүүдэд (AUC ба Cmax) 90%-ийн итгэх интервалтайгаар статистик үнэлгээг хийсэн. Үнэлгээний үр дүнд, эдгээр эмийн биотэнцэхүй нь log(0.80) ба log(1.25)-ийн хооронд байсан нь батлагдсан²⁾.



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

(Дундаж үзүүлэлт ± S.D., n=15)

AUC ба Cmax 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"

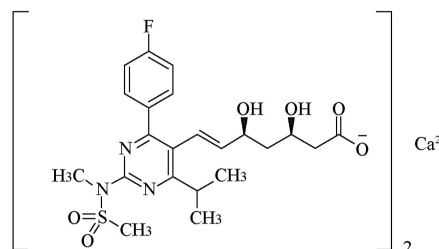
РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА"-ийн биотэнцэхүйн судалгааг, РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"-тай харьцуулан "Ууж хэрэглэх хатуу тунгийн хэлбэрүүдийн ялгаатай тунгийн биотэнцэхүйн чанарыг тодорхойлох судалгааны удирдамж" (Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms) (PFSB/ELD Notification No. 0229-10 dated February 29, 2012) дээр тулгуурлан стандарт формуляци болгон хэрэглэж судлахад энэ хоёр формуляцид уусах шинж болон биотэнцэхүйн чанар нь тэнцүү байгаа нь тодорхойлогдсон³⁾.

ЭМ СУДЛАЛ

Энэ эм нь холестеролын биосинтезийн гол эрхтэн болох элгэнд HMG-CoA редуктаза ферментийг өрсөлдөн дарангуйлж холестеролын биосинтезийг дарангуйлдаг байна. Үүний үр дүнд, элэгний бага нягтралтай липотроптеиний (LDL) рецепторууд ихсэн цусан дахь липотроптеин-холестеролын (LDL-cholesterol) түвшинг багасгадаг байна⁴⁾.

ФИЗИК, ХИМИ

Бүтцийн томьёо:



Худалдааны нэршил: Розувастатин кальци
Химийн нэршил: Monocalcium bis(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6- isopropyl-2-[methanesulfonyl (methyl) amino] primidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

Молекулын томьёо: (C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

Молекулын жин: 1001.14

Ерөнхий шинж: Розувастатин кальци нь цагаан нунтаг хэлбэртэй байдаг. Тэрээр метанолд уусамтгай, усанд бага зэрэг уусамтгай бөгөөд этанолд бараг уусдаггүй байна (99.5).

ХАДГАЛАЛТЫН АНХААРУУЛГА

Тогтвортой байдлын сорил

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

САВЛАГАА

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 2.5мг "ТОВА"

Хайрцагт 100 шахмал, 500 шахмал (РТР)
140 шахмал (14 шахмал × 10) (РТР)
700 шахмал (14 шахмал × 50) (РТР)

Полиэтилен контейнертэй 300 шахмал

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 5мг "ТОВА"

Хайрцагт 100 шахмал, 500 шахмал (РТР)
140 шахмал (14 шахмал × 10) (РТР)

Полиэтилен контейнертэй 300 шахмал

РОЗУВАСТАТИН ШАХМАЛ 10мг "ТОВА"

Хайрцагт 100 шахмал (РТР)

ИШЛЭЛҮҮД

- 1) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 2.5mg)
- 2) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 5mg)
- 3) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Bioequivalence test (tablets 10mg)
- 4) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 1134, 2013
- 5) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 2.5mg)
- 6) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 5mg)
- 7) Internal data of Towa Pharmaceutical Co., Ltd.: Stability test (tablets 10mg)

Үйлдвэрлэгч ба Түгээгч:
TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
2-11, Shinbashi-cho, Kadoma, Osaka 571-8580
JAPAN

Албан ёсны эрхтэй нийлүүлэгч:
АЯЛУУНФАРМ ЭХНБ Улаанбаатар, МОНГОЛ УЛС
Веб хуудас: www.ayaluunpharm.mn
Facebook хаяг: fb/Ayaluunpharm
Утас: 7000-3839; 7017-3839