«MA'QULLANGAN»
O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining «Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi» DUK
«11» 01 2019 y. № 1

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
РОКСЕРА®
ROXERA®

Препаратнинг савдо номи: Роксера®
Таъсир этувчи модда (ХПН): розувастатин
Дори шакли: плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар
Таркиби:
1 плёнка қобиқ билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: розувастатин 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг ёки 40 мг (розувастатин кальций кўринишида).
ёрдамчи моддалар: лактоза, микрокристалл целлюлоза, кросповидон, сувсиз коллоид кремний диоксиди, магний стеарати.
қобиғи: лактоза моногидрати, титан диоксиди, макрогол 6000, бутилметакрилатнинг асосий сополимери.
Таърифи:
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 5 мг: оқ, думалоқ, бироз икки томони қавариқ, четлари кесилган ва бир томонида "5" гравировкаси бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 10 мг: оқ, думалоқ, бироз икки томони қавариқ, четлари кесилган ва бир томонида "10" гравировкаси бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 15 мг: оқ, думалоқ, бироз икки томони қавариқ, четлари кесилган ва бир томонида "15" гравировкаси бўлган, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 20 мг: оқ, думалоқ, четлари кесилган, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 30 мг: оқ, капсуласимон, икки томони қавариқ, плёнка қобиқ билан қопланган, икки томони рискали таблеткалар.
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 40 мг: оқ, капсуласимон, икки томони қавариқ, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: Гиполипидемик воситалар. ГМГ-КоА редуктаза ингибитори.
АТХ коди: C10AA07

Фармакологик хусусиятлари
Фармакодинамикаси
Роксера® - липидемик пасайтирувчи восита, 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзимни холестеринга ўтмишдош бўлган мевалонатга айлантирувчи АНМG-CoA редуктаза селектив, рақобатли ингибитори ҳисобланади. Розувастатиннинг асосий таъсир жойи бўлиб гипохолестерин даволашнинг нишони бўлган аъзо - жигар ҳисобланади.
Роксера® тўқималар юзасида ПЗЛП нинг ушлаб қолиниши ва катаболизмини ошириб ПЗЛП "жигар" рецепторларини кўпайтиради, бу, ўз навбатида, жуда паст зичликдаги липопротеинларнинг (ЖПЗЛП) синтезининг ингибиция қилинишига олиб келади, шу билан ПЗЛП ва ЖПЗЛП нинг умумий миқдорини пасайтиради.
Роксера® холестерин-ПЗЛ, умумий холестерин, триглицеридлар (ТГ) ошган миқдорини пасайтиради, юқори зичликдаги липопротеидлардаги холестеринни (ХС-ЮЗЛ) миқдорини оширади. У шунингдек аполипопротеин В (АпоВ), ХС-ноЮЗЛ, ХС-ЮПЗЛ, ТГ-ЮПЗЛ

миқдорини пасайтиради ва аполипопротеин А-I (АпоА-I) даражасини оширади.
Роксера® ХС-ПЗЛ/ХС-ЮЗЛ, умумий ХС/ХС-ЮЗЛ ва ХС-ноЮЗЛ/ХС-ЮЗЛ нисбатини ва АпоВ/АпоА-I нисбатини пасайтиради.
Терапевтик самара даволаш бошлангандан кейин бир ҳафта давомида намоён бўлади, 2 ҳафта ўтгач мумкин бўлган максимал самарасидан 90% га етади. Максимал терапевтик самарага одатда 4-ҳафтада эришилади ва кейинчалик қабул қилишда бир маромда тутиб турилади.
Роксера® препарати катта пациентларда гиперхолестеринемияли ва гипертриглицеридемия билан/ёки усиз пациентларда, этник таалуқлик, жинс ёки ёшдан қатъий назар, шу жумладан пациентларнинг махсус гуруҳларида (қандли диабетли ёки оилавий гиперхолестеринемияли) самарали.
Роксера® препарати IIа ва IIb тур гиперхолестеринемияси бўлган кўпчилик пациентларни даволашда самарали (ХС-ПЗЛ нинг ўртача бошланғич даражалари таҳминан 4,8 ммоль/л).
Роксера® препаратини 20 дан 40 мг гача дозаларда гомозиготли оилавий гиперхолестеринемияси бўлган пациентларда (жумладан 8 педиатрик пациентларда) қўлланилганда, ХС-ПЗЛ ўртача пасайиши умумий танловда 22% ни ташкил қилган.
Роксера® шунингдек фенофибрат билан мажмуада триглицеридларнинг даражасини пасайишига нисбатан ва никотин кислота билан мажмуада ХС-ПЗЛ ни ошишига нисбатан аддитив самара намойиш қилади.
40 мг дозада розувастатин фақат оғир гиперхолестеринемияси ва юрак-қон томир касалликларининг юқори хавфи бўлган пациентларга буюрилиши керак.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Қон плазмасидаги розувастатиннинг максимал концентрациясига (C_{max}) ичга қабул қилингандан кейин таҳминан 5 соат (T_{max}) ўтгач эришилади. Мутлоқ биокираолишлик таҳминан 20% ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Розувастатин холестерин синтези ва паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) метаболизмининг асосий жойи бўлган жигарда кўпроқ ушланиб қолади. Розувастатиннинг тақсимланиш ҳажми таҳминан 134 л ни ташкил қилади. Розувастатиннинг таҳминан 90% қон плазмаси оқсиллари билан, асосан альбумин билан боғланади.

Метаболизми

Розувастатин чекланган метаболизмга учрайди (таҳминан 10%). Розувастатиннинг метаболизмида иштирок этувчи асосий изофермент CYP2C9 ҳисобланади. Асосий ажратиб олинган метаболитлар - N-десметил ва лактонли метаболитлардир. N-десметилли метаболити розувастатинга қараганда 50% га кам фаол, лактонли шакли эса клиник фаол эмас. Розувастатин айланиб юрувчи гидроксиметилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктаза фаоллигининг 90% ингибиция қилишни белгилайди.

Чиқарилиши

Розувастатин дозасининг таҳминан 90% ичак орқали ўзгармаган кўринишда чиқарилади (шу жумладан сўрилган ва сўрилмаган розувастатинни). Қолган қисми сийдик билан чиқарилади. Розувастатиннинг таҳминан 5% ўзгармаган кўринишда сийдик билан чиқарилади. Ярим чиқарилишнинг плазмали даври тахминан 20 соатни ташкил қилади. Препаратнинг дозаси оширилганда ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) ўзгармайди. Ўртача геометрик плазма клиренси тахминан 50 л/соатни ташкил қилади.
Розувастатиннинг тизимли таъсири дозага пропорционал ошиб боради. Фармакокинетик параметрлар препаратни кўп марталик қабул қилишда ўзгармайди.

Буйрак етишмовчилиги

Буйракларнинг енгил ёки ўртача яққол касалликлари розувастатиннинг ёки N-десметилли метаболитнинг плазмадаги концентрациясига таъсир кўрсатмайди. Буйракларнинг оғир бузилиши бўлган шахсларда (креатинин клиренси 30 мл/мин дан паст) розувастатиннинг плазмадаги концентрацияси 3 баробарга, N-десметилли

метаболитларнинг концентрацияси эса - буйраклари соғлом бўлган пациентлар билан қиёсланганда 9 баробарга ошади. Гемодиализда бўлган пациентларда розувастатиннинг тенг мувозанатли плазмадаги концентрацияси буйраклари соғлом бўлган пациентларга қараганда тахминан 50% га юқори бўлади.

Жигар етишмовчилиги

Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7 ёки ундан кам балли пациентларда розувастатинни тизимли таъсири аломатлари аниқланмаган. Чайлд-Пью шкаласи бўйича 8 ва 9 балларни ташкил қилган жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда $T_{1/2}$ ҳеч бўлмаганда 2 баробарга ошиши кузатилган. Препаратни Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 балдан юқори пациентларда қўлланилиш тажрибаси мавжуд эмас.

Генетик полиморфизми

ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари, шу жумладан розувастатин, OATP1B1 (гепатоцитлар томонидан статионларни ушлаб қолишда иштирок этувчи органик анионларнинг транспорт полипептиди) ва BCRP (эффлюксли транспортер) транспорт оқсиллари билан боғланади. SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC ва ABCG2 (BCRP) c.421AA генотипларини ташувчиларида розувастатиннинг экспозициясининг (AUC), SLC01B1 c.521TT ва ABCG2 c.421CC генотипларини ташувчилар билан қиёсланганда, мувофиқ тарзда, 1,6 ва 2,4 баробарга ошиши кузатилган.

Ёш ва жинс

Розувастатиннинг фармакокинетикасига жинс ва ёш клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Қўлланилиши

- бирламчи гиперхолестеринемия (IIa тур, жумладан, гетерозиготли оилавий гиперхолестеринемия) ёки аралаш дислипидемия (IIb тур) парҳезига қўшимча сифатида, парҳез ва бошқа медикаментоз бўлмаган даволаш усуллари (масалан, жисмоний машқлар, тана оғирлигининг пасайиши) етарлича бўлмай қолганида;
- гомозиготли оилавий гиперхолестеринемия парҳезга ва бошқа липидлар даражасини пасайтирувчи даволашга қўшимча сифатида (масалан, ПЗЛП-аферез), ёки бундай даволаш пациентга мос келмаса;
- умумий холестериннинг (УХС) ва ХС ПЗЛП нинг даражасини мақсадли даражагача пасайтириш учун даволаш қисми сифатида катта пациентларда атеросклерозни ривожланишини секинлаштириш учун парҳезга қўшимча сифатида;
- ёрдамчи даволаш сифатида атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари ривожланиши юқори хавфи мавжуд бўлган катта пациентларда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш.

Қўллаш усули ва дозалари

Препарат билан даволашни бошлашдан аввал пациент холестериннинг миқдори паст бўлган стандарт парҳезда бўлиши керак ва даволаниш даврида шу парҳезга риоя қилишни давом эттириши керак. Препарат дозаси даволаш мақсадларига, даволашга пациентнинг жавобига боғлиқ ҳолда индивидуал равишда белгиланади.

Тавсия этилувчи бошланғич суткалик доза 5 мг дан 10 мг гача ташкил қилади ва кунига бир марта қабул қилинади. Статинларни биринчи марта қабул қилувчи пациентлар учун қандай бўлса, HMG - CoA редуктаза бошқа ингибиторлари даволашсидан ўтаётган пациентлар учун ҳам доза бир хил. Дастлабки доза танланаётганда холестериннинг дастлабки якка тартибдаги даражаси ва мавжуд бўлган юрак-томир хавфини, ҳамда номақбул реакцияларнинг ривожланишини потенциал хавфини инобатга олиш зарур бўлади.

Зарурат туғилганда дозани 4 ҳафта ўтгандан кейин ошириш мумкин. 40 мг дозада қабул қилинганда анча паст дозалар билан таққосланганда номақбул реакциялар ҳақида хабарларнинг ошиб борувчи тез-тезлигини инобатга олиб, суткалик дозани

30 мг ёки 40 мг га оширилиши, фақат анча паст дозаларни қабул қилишда липидларнинг

мақсадли даражаларига эришиш имкони бўлмаётган оғир гиперлипидемия ва юрак-қон томир хавфи юқори бўлган (хусусан, оилавий гиперхолестеринемияда) ва кузатув остида бўладиган пациентлар учун кўриб чиқилиши мумкин. Пациентларга алоҳида диққат, улар томонидан 30 ёки 40 мг дозада бошланғич қабул қилишда зарур бўлади.
Дозани 40 мг гача ошириш фақат шифокорнинг кузатуви остида мумкин бўлади. Препаратни аввал қабул қилмаган пациентларга 40 мг дозани буюриш тавсия қилинмайди. 2-ҳафталик даволаш ва/ёки Роксеранинг® дозасини оширишда липидли алмашинув кўрсаткичларини назорат қилиш (зарурат бўлганда - дозани коррекция қилиш) зарур бўлади.
Роксера® овқат истеъмол қилишдан қатъий назар куннинг ҳар қандай вақтида қабул қилиниши мумкин.
Ёрдамчи даволаш сифатида атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари ривожланиши юқори хавфи мавжуд бўлган катта пациентларда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш
Тавсия этилувчи доза - 20 мг суткада бир марта.
Педиатрияда қўлланилиши
Педиатрияда қўлланилиши фақат мутахассислар томонидан амалга оширилиши керак.
6 ёшдан 17 ёшгача болалар ва ўсмирлар
Гетерозиготали ирсий гиперхолестеринемия
Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия мавжуд бўлган болаларда ва ўсмирларда одатий бошланғич доза кунига бир марта 5 мг ни ташкил қилади.
- Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияси бўлган 6 ёшдан 9 ёшгача болаларда одатий бошланғич доза кунига бир марта ичга 5-10 мг ни ташкил қилади. Аҳолининг ушбу гуруҳида 10 мг дан юқори бўлган дозаларнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаган.
- Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияси бўлган 10 ёшдан 17 ёшгача болаларда одатий бошланғич доза кунига бир марта ичга 5-20 мг ни ташкил қилади. Аҳолининг ушбу гуруҳида 20 мг дан юқори бўлган дозаларнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаган.

Гомозиготали ирсий гиперхолестеринемия
- Гомозиготали ирсий гиперхолестеринемияси бўлган 6 ёшдан 17 ёшгача болаларда ва ўсмирларда тавсия этилувчи максимал доза суткада бир марта 20 мг ни ташкил қилади.
Кунига бир марта тавсия этилувчи 5 дан 10 мг гача бошланғич доза ёшга, оғирликка ва статинларнинг олдиндан қўлланилишига боғлиқдир.
Кунига бир марта 20 мг максимал дозагача титрлаш педиатрик даволаш бўйича тавсияномаларда тавсия қилингандек, педиатрик пациентларда шахсий жавоб ва ўзлаштираолишлигига мувофиқ ўтказилиши керак (4.4-бўлимга қаранг).
Болалар ва ўсмирлар розувастатин билан даволашни бошлагунча холестерин даражасини пасайтириш учун стандарт парҳезга жойлаштирилган бўлишлиги керак; бу парҳез розувастатин билан даволаш давомида давом эттирилиши керак.
Ушбу популяцияда 20 мг дан юқори дозалар билан чегараланган тажриба мавжуд, шу сабабли 30 мг доза педиатрик пациентларда қўллаш учун тўғри келмайди.
Кекса одамларда қўлланилиши
70 ёшдан катта ёшдаги пациентларга препаратни 5 мг дозадан қабул қилишни бошлаш тавсия қилинади.
Буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда дозалаш
Буйрак етишмовчилигининг енгил ёки ўртача даражадаги оғирлиги мавжуд бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди, препаратнинг тавсия этилувчи бошланғич дозаси 5 мг. Буйраклар функциясининг яққол бузилишлари бўлган пациентларда (креатинин клиренси 60 мл/мин дан паст) - препаратни 40 мг дозалашда қўллаш мумкин эмас. Буйрак етишмовчилиги яққол кўринувчанлиги мавжуд бўлган пациентларда (креатинин клиренси 30 мл/мин дан паст) - Роксера® препаратини қўллаш

мумкин эмас.

Жигар шикастланиши бўлган пациентларда дозалаш

Роксера® препарати фаол фазадаги жигар касаллиги бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Этник гуруҳлар

Монголоид ирқига мансуб бўлган пациентларда розувастатиннинг тизимли экспозициясининг ошиши қайд қилинган. Монголоид ирқига мансуб бўлган пациентлар учун Роксера® препаратининг тавсия этилувчи бошланғич доза 5 мг/сут ни ташкил қилади, Роксера® препаратини 40 мг дозада қўллаш мумкин эмас.

Миопатияга мойиллиги бўлган пациентларда дозалаш

Миопатия ривожланишига мойиллик омиллари бўлган пациентлар учун тавсия этилувчи бошланғич доза 5 мг ни ташкил қилади. 40 мг ва 30 мг дозаларни бундай пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Генетик полиморфизми

SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC ва ABCG2 (BCRP) c.421AA генотипларини ташувчиларида SLC01B1 c.521TT ва ABCG2 c.421CC генотипларини ташувчилар билан таққосланганда, розувастатиннинг экспозициясининг (AUC) кўтарилиши кузатилган. c.521CC ёки c.421AA генотипларини ташувчи-пациентлар учун Роксера® препаратининг тавсия этилувчи максимал дозаси суткада 1 марта 20 мг ни ташкил қилади.

Миотоксик асоратларга мойил пациентлар

40 мг дозада Роксера® препаратини миотоксик асоратлар ривожланишига мойил бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас. Суткада 10 ва 20 мг дозаларини қўллаш зарурати пайдо бўлганида ушбу пациентлар гуруҳи учун тавсия этилувчи бошланғич доза суткада 5 мг ни ташкил қилади.

Ёндош даволаш

Розувастатин турли транспорт оқсиллар (хусусан, OATP1B1 ва BCRP билан) билан боғланади. Роксера® препаратини транспорт оқиллари билан ўзаро таъсир ҳисобига қон плазмасида розувастатиннинг концентрациясини оширувчи дори препаратлари (циклоспорин, одам иммунтанқислиги вируси (ОИТВ) протезасининг баъзи ингибиторлари каби, жумладан, ритонавирнинг атазанавир, лопинавир ва/ёки типранавир билан мажмуада) миопатия ривожланиши хавфини ошириш мумкин (жумладан. рабдомиолиз). Роксера® препарати билан бир вақтда юқорида кўрсатиб ўтилган препаратлар буюришдан аввал қўллаш бўйича йўриқнома билан танишиб чиқиш зарур бўлади. Бундай вазиятларда муқобил даволашни қўллаш ёки Роксера® препаратини қўллашни вақтинчалик тўхтатиш имконини баҳолаш керак бўлади. Юқорида кўрсатиб ўтилган препаратларни қўллаш зарурати туғилганда, Роксера® препарати билан ёндош даволашнинг фойдаси ва хавфи нисбатини баҳолаш ва унинг дозасини пасайтириш имкониятини кўриб чиқиш керак бўлади.

Ножўя таъсирлари

Тез-тез (□1/100 дан < 1/10 гача):

- бош оғриғи, бош айланиши
- кўнгил айниши, қориндаги оғриқ, қабзият
- миалгия
- астеник синдром
- қандли диабет (оч қорнига қонда глюкозанинг даражаси 5,6-6,9 ммоль/л бўлган беморларда)
- протеинурия (асосан келиб чиқиши тубуляр). Сийдикда оқсил миқдорининг ўзгариши (мавжуд бўлмаслик ёки изли миқдорлардан то ++ ёки юқорироқ) препаратни 10-20 мг қабул қилувчи пациентларнинг камида 1% ва препаратни 40 мг қабул қилувчи пациентларнинг тахминан 3% да кузатилади. Сийдикда оқсил миқдорининг аҳамиятсиз кўтарилиши 20 мг дозани қабул қилишда қайд қилинган. (Кўпчилик вазиятларда даволаш

жараёнида протеинурия пасаяди ёки ғойиб бўлади ва мавжуд бўлган буйраклар касаллигини ўткирлашишини ёки ривожланишини вужудга келишини билдирмайди).
Тез-тез эмас (≥1/1000 дан <1/100 гача):
- қичишиш, тошма, эшакеми
Кам ҳолларда (□1/10 000 дан <1/1000 гача):
- юқори сезувчанлик реакциялари, шу жумладан, ангионевротик шиш
- панкреатит
- миопатия и рабдомиолиз (барча дозалашларда ва айниқса 20 мг дан юқори дозаларни қабул қилишда розувастатинни қўллашда миалгия, миопатия, кам вазиятларда рабдомиолиз каби суяк мушакларига таъсирлар ҳақида хабар берилган. Креатинфосфокиназа (КФК) даражасининг дозага боғлиқ кўтарилиши розувастатинни қабул қилувчи пациентларнинг катта бўлмаган сонида кузатилади. Кўп вазиятларда у аҳамиятсиз, белгиларсиз ва вақтинчалик бўлган. КФК даражасининг кўтарилиши вазиятида (меъёрнинг юқори чегарасидан таққослаш бўйича 5 мартага юқори) даволаш тўхтатилган бўлиши керак).
- жигар трансаминазаларнинг даражасини кўтарилиши (розувастатин қўлланилганда пациентларнинг кўп бўлмаган сонида "жигар" трансаминазаларни фаоллигини дозага боғлиқ кўтарилиши кузатилади. Кўпчилик вазиятларда у аҳамиятсиз, белгиларсиз ва вақтинчалик бўлган).
- тромбоцитопения
Жуда кам ҳолларда (<1/10 000):
- сариқ касал, гепатит
- артралгия
- полинейропатия, хотиранинг пасайиши (хотирани йўқотиш)
- гематурия
- гинекомастия
- йўтал
- хансираш
- пайларнинг бузилиши, баъзида узилиш билан асоратланади
- иммун билвосита наркотизация қилинувчи миопатия
- шиш
Тез-тезлиги номаълум:
- диарея
- Стивенс-Джонсон синдроми
Рабдомиолиз, буйраклар ёки жигар томонидан оғир шикастланишлар (устунликда, "жигар" трансаминазларнинг ошишидан иборат бўлган) ривожланишини қайд этилган тез-тезлиги 40 мг дозани қабул қилишда юқорироқдир.
- периферик нейропатия.
Қуйидаги ножўя самаралар баъзи статинлар билан рўйхатга олинган:
- депрессия, уйқунинг бузилиши
- жинсий дисфункция
- ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг айрим вазиятлари, айниқса узоқ муддатли даволашда.
Болалар ёши
Болалар ва ўсмирлар ёшидаги пациентлар иштирокида 52-ҳафталик давом этувчи тадқиқотлар ўтказилишида МЮЧ ва жисмоний машқлар бажарилгандан ёки юқори жисмоний зўриқишдан кейин мушак тўқималари томонидан симптоматик кўринишлардан креатинкиназанинг кўрсаткичларини >10 марта ошиши қайд этилган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар
- розувастатинга ёки препаратнинг ҳар қандай компонентларига юқори сезувчанлик;
- жигарнинг фаол фазасидаги касалликлари трансминазаларнинг зардобли

фаоллигини турғун ошиши ва меъёрнинг юқори чегараси билан солиштирганда қон зардобида трансминазаларнинг фаоллигини 3 мартадан кўпроққа ошиши;
- буйрак функциясининг яққол бузилишлари (креатинин клиренси 30 мл/дақ дан кам);
- миопатия;
- циклоспоринни бир вақтда қабул қилиш;
- миотоксик асоратларнинг ривожланишига мойиллик омиллари;
- ҳомиладорлик ва лактация даври;
- контрацепциянинг адекват усуллари мавжуд бўлмаган бола туғиш ёшидаги аёллар.

30 мг ва 40 мг дозалар учун қуйидаги қўшимчалар мумкин эмас:
- миопатия ёки миопатия/рабдомиолиз ривожланишига мойил бўлган омилларга қуйидагилар таалуқли бўлади: буйраклар функциясининг ўртача бузилишлари (креатинин клиренси < 60 мл/мин дан кам);
- гипотиреоз;
- персонал ёки оилавий анамнезда ирсий миопатия;
- HMG - CoA редуктаза ёки фибратларнинг бошқа ингибиторларини қабул қилишда миотоксик аломатларга анамнестик кўрсатмалар;
- алькоголга қарамлик;
- препаратнинг плазмали концентрациялари ошиши мумкин бўлган вазиятлар;
- осиёлик ирққа мансуб пациентлар;
- фибратларнинг бир вақтда қабул қилиниши.

6 ёшгача болалар

6 ёшгача болаларда қўлланилишнинг хавфсизилиги ва самарадорлиги ўрганилмаган. Шунинг учун, Роксера® 6 ёшгача болаларда қўлланилиши учун тавсия қилинмайди.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Транспорт оқсилларнинг ингибиторлари

Розувастатин баъзи транспорт оқсиллар учун субстар ҳисобланади, хусусан OATP1B1 ва BCRP. Ушбу транспорт оқсилларнинг ингибиторлари ҳисобланган препаратларнинг бир вақтда қўлланилиши, қон плазмасида розувастатин концентрациясининг ошиши ва миопатия ривожланиши хавфини кўтарилиши билан кузатиб борилиши мумкин (1-жадвалга, "Қўллаш усули ва дозалар", "Махсус кўрсатмалар" бўлимларига қаранг).

Циклоспорин: Розувастатин ва циклоспорин бир вақтда қўлланилганда розувастатиннинг ўртача AUC ("концентрация-вақт" эгри чизиқ остидаги майдон) қийматидан 7 мартага юқори бўлади.

Биргаликдаги қўлланилиши циклоспориннинг плазма концентрациясига таъсир қилмайди.

К витамини антагонистлари: HMG - CoA редуктазанинг бошқа ингибиторлари вазиятига ўхшаб, Роксера® препарати билан даволашнинг бошланиши ёки бир вақтда К витамини антагонистларини (масалан. варфарин) қабул қилувчи пациентларда дозанинг оширилиши, протромбин вақтини ошишига ўтказилиши мумкин.

Эзетимиб: розувастатин ва эзетимибни бир вақтда қўллашда, иккала препаратнинг AUC ёки C_{max} ўзгариши билан кузатиб борилмайди. Бироқ, нохуш реакцияларнинг ривожланиши хавфининг ошиши билан намоён бўлувчи, розувастатин ва эзетимиб орасидаги фармакодинамик ўзаро таъсирини истисно қилиб бўлмайди.

Гемфиброзил ва липидларни пасайтирувчи бошқа воситалар: розувастатин ва гемфиброзилни бирга қўллаш, розувастатиннинг C_{max} ва AUC ни 2 марта ошишига олиб келади. Специфик ўзаро таъсир бўйича маълумотларга таянган ҳолда, фенофибратлар билан фармакокинетик аҳамиятли ўзаро таъсирлар кутилмайди, фармакодинамик ўзаро таъсирлар эҳтимоли мавжуд. Гемфиброзил, фенофибрат, бошқа фибратлар ва ниациннинг липидларни пасайтирувчи дозаларда (никотин кислотаси) (дозалар катта ёки 1 г/сутка эквивалент) HMG-CoA-редуктаза ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилишида миопатия вужудга келиш хавфи кўтарилади, улар миопатияни келтириб чиқариши ва уларни монодаволашда қўллаш муносабатида эҳтимолли бўлади. 40 мг ва 30 мг дозалар

гемфиброзил ва бошқа липидларни пасайтирувчи воситалар билан биргаликда қўлланилиши учун рухсат этилмаган. Бундай пациентларда даволаш ҳам 5 мг дозадан бошланиши керак.

Протеазаларнинг ингибиторлари: гарчи ўзаро таъсирнинг аниқ механизми номаълум бўлсада, протеаза ингибиторларини бир вақтда қилиниши розувастатиннинг тизимли концентрациясини яққол кўринувчан ошириши мумкин. Розувастатиннинг AUC ва C_{max} тенг миқдорли, мувофиқ тарзда, 20 мг розувастатини ва протеазанинг икки ингибиторларидан комбнация қилинган маҳсулотни (400 мг лопинавир / 100 мг ритонавир) бир вақтда қабул қилинишида 2 ва 5 мартага ошиши ҳақида хабар берилган. Шунинг учун, розувастатин ва ОИТВ протеазаси ингибиторларини бир вақтда қабул қилиниши тавсия қилинмайди ("Қўллаш усуллари ва дозалар" бўлимига, 1-жадвалга қаранг).

Антацидлар: розувастатиннинг ва таркибида алюминий ёки магний гидроксиди бўлган антацидларни бар вақтда қўлланилганда розувастатиннинг плазмали тўпланишини таҳминан 50% га пасайишига олиб келади. Агар антацидлар розувастатин қабул қилингандан 2 соат ўтиб қўлланилганда, ушбу самара кучсизроқ намоён бўлган. Шунга ўхшаш ўзаро таъсирнинг клиник аҳамияти ўрганилмаган.

Эритромицин: розувастатиннинг и эритромициннинг бир вақтда қўлланилиши розувастатиннинг AUC ни 20% га ва розувастатиннинг C_{max} ни 30% га пасайишига олиб келади. Ушбу ўзаро таъсир эритромицинни қабул қилиш билан чақирилувчи ичак моторикасининг кучайиши натижасида вужудга келиши мумкин.

Перорал контрацептивлар/ўриндош гормонал даволаш (ЎГТ):

розувастатинни ва перорал контрацептивларнинг бир вақтнинг ўзида қўлланилиши этинилэстрадиол AUC ини ва норгестрил AUC ини 26% ва 34% га мувофиқ тарзда оширади. Бундай плазмали тўпланишнинг ошиши перрорал контрацептивларни дозасини танланаётганда инобатга олиниши керак. Розувастатин ва ЎГТ билан ҳамроҳликдаги даволаш мавжуд бўлган пациентларда фармакокинетик маълумотлар йўқ ва, шунинг учун, бундай самарани истисно қилиб бўлмайди. Бироқ, ушбу комбинация клиник тадқиқотлар давомида аёлларда кенг қўлланилади ва яхши кўтараолинган.

Дигоксин: розувастатин билан дигоксиннинг клиник аҳамиятли ўзаро таъсирини кутиш керак бўлмайди.

Р450 цитохром ферментлари: тадқиқотларнинг натижалари розувастатин Р450 цитохром изоферментларининг на ингибитори, на индуктори ҳисобланмаслигини кўрсатмоқда. Бундан ташқари, розувасттаин ушбу ферментлар учун кучсиз субстрат ҳисобланади. Розувастатин ва флуконазол (CYP2C9 ва CYP3A4 изоферментлари ингибитори) ва кетоконазол (CYP2A6 ва CYP3A4 изоферментлари ингибитори) орасида клиник аҳамиятга эга бўлган ўзаро таъсирлар қайд этилмаган. Розувастатин ва итраконазолни (CYP3A4 ингибиторини) биргаликда қўлланилиши розувастатин AUC ни 28% га оширади. Бу катта бўлмаган кўтарилиш клиник аҳамиятга эга бўлмаган деб баҳоланган. Шундай қилиб, Р450 цитохром метаболизми билан боғлиқ ўзаро таъсир кутилмаяпти.

Фузидли кислота

Розувастатин ва фузидли кислотанинг ўзаро таъсир механизми ҳали номаълум. Бошқа статинларни қабул қилингандек, розувастатин ва фузидли кислотанинг бир вақтда қўлланилишида рабдомиолиз вазиятлари ҳақида постмаркетинг хабарлари олинган. Пациентларни синчковлик билан кузатиш зарур бўлади. Фузидли кислота билан даволаш фазасида розувастатинни қабул қилишни вақтинчалик тўхтатиб туриш талаб этилади.

Розувастатин дозасини коррекция қилинишини талаб этувчи дори воситалари билан ўзаро таъсирлар (1-жадвалга қаранг)

Роксера® препарати дозасини розувастатинни экспозициясини оширувчи унинг ДВ билан бир вақтда қўлланилиши заруратида корректировка қилдиш керак бўлади. Агар экспозиция 2 марта ва ундан ортиғига оширилиши кутилаётган бўлса, Роксера® препаратининг бошланғич дозаси суткада 1 марта 5 мг ни ташкил қилиши керак.

Шу билан бирга, Роксера® препаратини кунлик максимал дозасини шундай тўғирлаш керакки, бунда розувастатиннинг кутилувчи экспозицияси розувастатин билан ўзаро таъсирланувчи ДВ бир вақтнинг ўзида тайинланишсиз қабул қилинувчи 40 мг доза учун шундайдан ошмаслиги керак. Масалан, гемфиброзил билан бир вақтнинг ўзида қўлланилишда Роксера® препаратининг максимал кунлик дозаси 20 мг (экспозициянинг ошиши 1.9 маротаба) ни, ритонавир/атазанавир билан - 10 мг (экспозициянинг ошиши 3,1 маротаба) ни ташкил қилади.

1-жадвал. Розувастатиннинг экспозициясига ҳамроҳлик қилувчи даволашнинг таъсири (AUC, маълумотлар камайиб бориш тартибида келтирилган) - нашр қилинган клиник тадқиқотлар натижалари

Ёндош даволаш тартиби	Розувастатинни қабул қилиш тартиби	Розувастатин AUC и ўзгариши
Циклоспорин 75-200 мг кунига 2 марта, 6 ой	10 мг суткада 1 марта, 10 кун	7,1 мартага ошириш
Регорафениб 160 мг суткада 1 марта, 14 кун	5 мг бир марта	3,8 марта ошириш
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг суткада 1 марта, 8 кун	10 мг бир марта	3,1 марта ошириш
Велпатасвир 100 мг суткада 1 марта	10 мг бир марта	2,7 марта ошириш
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг суткада 1 марта/дасабувир 400 мг суткада 2 марта, 14 кун	5 мг бир марта	2,6 марта ошириш
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг суткада 1 марта, 11 кун	10 мг бир марта	2,3 марта ошириш
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг суткада 1 марта, 7 кун	5 мг суткада 1 марта, 7 кун	2,2 марта ошириш
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 17 кун	20 мг суткада 1 марта, 7 кун	2,1 марта ошириш
Клопидогрел 300 мг (юкланма доза), кейин 75 мг 24 соат ўтиб	20 мг бир маротаба	2 маротабага ошириш
Гемфиброзил 600 мг суткада 2 марта, 7 кун	80 мг бир марта	1,9 марта ошириш
Элтромбопаг 75 мг суткада 1 марта, 10 кун	10 мг бир марта	1,6 марта ошириш
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 7 кун	10 мг суткада 1 марта, 7 кун	1,5 марта ошириш
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг суткада 2 марта, 11 кун	10 мг бир марта	1,4 марта ошириш
Дронедарон 400 мг суткада 2 марта	Маълумотлар мавжуд эмас	1,4 марта ошириш

Итраконазол 200 мг суткада 1 марта, 5 кун	10 мг ёки 80 мг бир марта	1,4 марта ошириш
Эзетимиб 10 мг суткада 1 марта, 14 кун	10 мг суткада 1 марта, 14 кун	1,2 марта ошириш
Фосампренавир 700 мг /ритонавир 100 мг суткада 2 марта, 8 кун	10 мг бир марта	Ўзгаришсиз
Алеглитазар 0,3 мг, 7 кун	40 мг, 7 кун	Ўзгаришсиз
Силимарин 140 мг суткада 3 марта, 5 кун	10 мг бир марта	Ўзгаришсиз
Фенофибрат 67 мг суткада 3 марта, 7 кун	10 мг, 7 кун	Ўзгаришсиз
Рифампицин 450 мг суткада 1 марта, 7 кун	20 мг бир марта	Ўзгаришсиз
Кетоконазол 200 мг суткада 2 марта, 7 кун	80 мг бир марта	Ўзгаришсиз
Флуконазол 200 мг суткада 1 марта, 11 кун	80 мг бир марта	Ўзгаришсиз
Эритромицин 500 мг суткада 4 марта, 7 кун	80 мг бир марта	20% га пасайиш
Байкалин 50 мг суткада 3 марта, 14 кун	20 мг бир марта	47% га пасайиш

Махсус кўрсатмалар

Буйракларга таъсири

Розувастатинни юқори дозаларда қабул қилган пациентларда (хусусакн 40 мг), тубуляр протеинурия ва кўпгина вазиятларда даврий ёки қисқа муддатли бўлганлиги кузатилган. 30 ёки 40 мг дозада препаратни қабул қилган пациентларда даволаш вақтида буйраклар функциясини кўрсаткичларини назорат қилиш тавсия этилади (3 ойда бир мартадан кўп эмас).

Скелет мушакларга таъсир

барча дозалашларда розувастатинни қўлланилганда ва айниқса 20 мг дан юқори дозаларни қабул қилишда суяк мушакларига таъсирлар, масалан, миалгия, миопатия, кам вазиятларда - рабдомиолиз, ҳақида хабар берилган. HMG - CoA редуктаза ва эзетимиб ингибиторларини бир вақтда қўллашда жуда кам вазиятларда рабдомиолиз қайд қилинган. Фармакодинаммк ўзаро таъсирни истисно қилиб бўлмайди, шунинг учун, розувастатиннинг эзетимиб билан комбинацияси эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак бўлади.

HMG - CoA редуктазанинг бошқа ингибиторлари вазиятига ўхшаб, препаратни 40 мг дозада постмаркетинг қўлланилишида рабдомиолиз тез-тезлиги кўпроқ кузатилади.

Креатин-фосфокиназани ўлчаш

Креатин-фосфокиназани (КФК) жадал жисмоний юкламалардан кейин ва КФК даражасининг ошишининг бошқа эҳтимолли сабаблари мавжудлигида аниқлаб бўлмайди; бу олинган натижаларнинг нотўғри интерпретациясига олиб келиши мумкин. Агар КФК нинг дастлабки даражаси сезиларли ошиши вазиятида (норманинг юқори чегарасидан 5

марта ортиқ), 5-7 кундан кейин такрорий ўлчашни ўтказиш керак бўлади. Агар КФК нинг дастлабки даражасини такрорий синов тасдиқласа (норманинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 5 мартадан анча юқори), даволашни бошлаш мумкин эмас.

Даволашни бошлашдан аввал

HMG CoA редуктазанинг бошқа ингибиторлари сингари, Роксера® препарати миопатия/рабдомиолиз хавфи омилларига эга бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак бўлади. Бундай омилларга қуйидагилар таалуқли бўлади:

- буйракларнинг шикастланиши;
- гипотиреоз;
- шахсий ёки оилавий анамнезда ирсий миопатия;
- HMG CoA редуктаза ёки фибратларнинг бошқа ингибиторларини қабул қилишда миотоксик аломатларга анамнестик кўрсатмалар;
- алькольга қарамлик;
- 70 ёшдан катталар;
- препаратнинг плазмали концентрациялари ошиши мумкин бўлган вазиятлар;
- фибратларнинг бир вақтда қабул қилиниши.

Бундай пациентларда даволашнинг хавфини ва эҳтимолли фойдасини баҳолаш керак бўлади. Ҳамда клиник мониторингни ўтказиш тавсия қилинади. Агар КФК нинг бошланғич даражаси меъёрнинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 5 мартадан кўпига юқори бўлса, препарат билан даволашни бошлаш мумкин эмас.

Препарат билан даволаш даврида

Препарат билан даволаш даврида мушаклардаги оғриқлар, мушак ҳолсизлиги ва қисилишларнинг кутилмаган белгилар, айниқса беҳоллик ва босинқираш билан биргаликдаги пайдо бўлган вазиятлар тўғрисида зудлик билан шифокорга хабар бериш зарурати ҳақида пациентлар хабардор қилинган бўлиши керак. Бундай пациентларда КФК даражасини аниқлаш керак бўлади. Агар КФК даражаси сезиларли ошган (норманинг юқори чегараси билан таққослаш бўйича 5 маротабадан юқори) ёки агар мушаклар томонидан аломатлар кескин акс этган ва ҳар кунлик ноқулайликни келтириб чиқараётган бўлса (ҳаттоки агар КФК фаоллиги норманинг юқори чегараси билан қиёслаш бўйича 5 марта паст бўлса), даволаш тўхтатилган бўлиши керак. Агар симптомлар ғойиб бўлса ва КФК даражаси меъёрга қайтса, Роксера® препаратини ёки ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларини пастроқ дозада пациентни пухта кузатишда қайта буюриш ҳақидаги масалани қўриб чиқиш лозим бўлади. Симптомлар бўлмаганида КФК даражасини одатдаги назорати мақсадга мувофиқ эмас.

Клиник тадқиқотларда розувастатинни қабул қилишда ва ҳамроҳлик қилувчи даволашда скелет мускулатурасига таъсирларнинг кучайиш аломатлари қайд этилмаган. Бироқ, HMG-CoA-редуктазанинг бошқа ингибиторларни фибрин кислотаси ҳосилалари (масалан, гемфиброзил), циклоспорин, никотин кислотаси, замбуруғларга қарши азол воситалар, протеза ва макролидли антибиотикларни ингибиторлари билан бирга қабул қилган пациентларда миозит ва миопатия вазиятларининг сонини ортиши ҳақида хабар берилган.

Гемфиброзил HMG-CoA-редуктазанинг баъзи ингибиторлари билан бир вақтда буюрилганда миопатия вужудга келиш хавфи ошади. Шундай қилиб, Роксера® препаратини ва гемфиброзилни бир вақтда буюриш тавсия қилинмайди. Роксера®нинг фибратлар ёки ниацин (никотин кислотаси) билан комбинацияда қўлланилишида липидлар даражасининг устунликдаги кейинчалик ўзгаришлари эҳтимолли хавфни инобатга олиш билан синчковликда тортилган бўлиши керак. 40 мг ва 30 мг дозалар фибратлар билан комбинация қилинган даволаш учун қўллаш мумкин эмас. Роксерани ® миопатияга олиб келиши мумкин бўлган ҳолатда ёки рабдомиолиз оқибатида буйрак етишмовчилиги ривожланишига мойилликда бўлган ҳолатдаги (масалан, сепсис, гипотензия, кенг хирургик аралашувлар, эндокрин ва электролит бузилишлар, ёки назорат қилинмайдиган томир тортишлар) пациентларга буюриш мумкин эмас.

Роксера® фузидли кислота билан биргаликда ёки фузидли кислота билан даволашни

тугатгандан кейин 7 кун давомида қабул қилини мумкин эмас. Фузидли кислота тизимли қўлланилиши зарур деб топилган беморларда статинлар билан даволашни фузидли кислота билан даволашнинг бутун муддати давомида тўхтатиш керак бўлади. **Комбинацияда фузидли кислота ва статинларни қабул қилувчи беморларда (жумладан баъзи ҳалок бўлганлар) рабдомиолиз хабарлари бўлган.**

Жигарга таъсир

HMG-CoA-редуктазанинг бошқа ингибиторлари вазиятида бўлгандек, Роксера® препарати ҳаддан зиёд алкоголь истеъмол қилувчи ва/ёки анамнезда жигар касалликларга эга бўлган пациентларда эҳтиёткорликда қўллаш керак. Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 балдан юқори балга эга бўлган пациентларда препаратнинг қўлланиш тажрибаси мавжуд эмас.

Даволашни бошлагунга қадар ва бошлангандан сўнг 3 ойдан кейин жигар функцияси кўрсаткичларини аниқланишини ўтказиш тавсия этилади. Агар қон зардобида трансаминаза фаоллигини даражаси меъёрнинг юқори чегарасидан 3 марта юқори ёки турғун ошиши қайд қилинган бўлса Роксера® препаратини қабул қилинишини бекор қилиш ёки дозасини камайтириш керак бўлади.

Роксера® препарати билан даволашни бошлагунга қадар гипотиреоз ёки нефротик синдром оқибатида гиперхолестеринемия мавжуд бўлган пациентларда асосий касалликларнинг даволашси ўтказилиши керак.

Этник хусусиятлар

Осиёлик ирққа мансуб пациентларда розувастатиннинг тизимли концентрацияси европаликлар билан таққослаш бўйича юқорироқ бўлади.

Протеаза ингибиторлари

ГМГ-КоА-редуктаза, жумладан, розувастатин, ингибиторлари билан даволаш вақтида ёки уларнинг қўлланилиши тўхтатилганда проксимал мушакларнинг турғун кучсизлиги ва КФК нинг фаоллигини ошиши кўринишида клиник аломатлар билан иммун ифодаланган некротизация қилинувчи жуда кам учрайдиган вазиятлар қайд қилинган.

Розувастатинни қабул қилишда ва ҳамроҳлик қилувчи даволашда скелет мускулатурага таъсирларнинг кучайиш аломатлари қайд этилмаган. Бироқ, ГМГ-КоА-редуктазанинг бошқа ингибиторларни фибрин кислотаси ҳосилалари билан биргаликда (масалан, гемфиброзил), циклоспорин, липидларни пасайтирувчи дозаларда никотин кислотаси (1 г/суткадан ортиқ), замбуруғларга қарши воситалар - азол ҳосилалари, ОИТВ протеазаси ва макролидли антибиотикларни қабул қилган пациентларда миозит ва миопатия вазиятларининг сонини ортиши ҳақида хабар берилган.

Роксера® препаратининг рабдомиолиз хавфини ошиши муносабати билан, миопатияга ёки буйрак етишмовчилигини ривожланишига мойил бўлган ҳолатларга (масалан, сепсис, артериал гипотензия, кенг хирургик аралашувлар, жароҳатлар, оғир метаболик, эндокрин ва электролит бузилишлар ёки назорат қилинмайдиган томир тортишлар) олиб келиши мумкин бўлган ўткир миопатия мавжуд бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Ўпкаларнинг интерстициал касалланиши

Баъзи статинларни қабул қилишда қайд қилинган ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг алоҳида вазиятларида, айниқса, нафас сиқиши, номаҳсул йўтал ва бутунлай соғлиқнинг ҳолатининг ёмонлашуви (чарчоқлилик, вазн йўқотилиши ва безгак) кўринишида намоён бўлувчи узоқ муддатли даволашда қайд қилинган. Агар пациентда ўпкаларнинг интерстициал касалликларининг ривожланишига шубҳа туғилаётган бўлса, статинлар билан даволаш тўхтатилган бўлиши керак.

2-турдаги қандли диабет

Глюкоза концентрацияси 5,6 дан 6,9 ммоль/л бўлган пациентларда розувастатин билан даволаш 2-тур қандли диабетнинг ривожланиш хавфининг ошиши билан ассоциация қилинган.

Ёрдамчи моддалар ҳақида маълумот

Плёнка қобиқ билан қопланган Роксера® таблеткалари таркибида лактозани сақлайди.

Галактозани кўтараолмаслиги, Лаппа лактазаси танқислиги ёки глюкоза-галактоза сўрилишининг бузилиши синдромининг ноёб ирсий муаммолари мавжуд бўлган беморлар бу препаратни қабул қилмасликлари керак.
Транспорт воситаларини ёки потенциал хавфли механизмларни бошқариш қобилиятига дори воситасининг таъсир этишининг хусусиятлари
Розувастатинни транспорт воситаларини ва потенциал хавфли механизмларни бошқариш қобилиятга таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Автомобильни бошқаришда ёки механизмлар билан ишлашда даволаш вақтида бош айланиши вужудга келиши мумкинлигини инобатга олиш керак бўлади.

Дозани ошириб юборилиши
Симптомлари: ножўя таъсирларнинг белгиларини яққол кўриниши.
Даволаш: симптоматик даволаш ва бир маромда ушлаб турувчи тадбирлар зарур бўлади. Ўзига хос даволаш мавжуд эмас. Жигар функциясини ва КФК даражасини назорат қилиш зарур бўлади. Гемодиализ кам самарали.

Сақлаш шароитлари
30°С дан юқори бўлмаган ҳароратда, намликдан ва ёруғликдан ҳимояланган жойда сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Чиқарилиш шакли
Плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг ва 40 мг.
5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг таблеткалар: ОПА/Ал/ПВХ зарқоғоздан ва алюмин фольгадан блистерда 10 ёки 14 таблеткадан. Картон қутига тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга 1, 2, 3, 6, 9 блистердан (блистерда 10 таблеткадан) ёки 1, 2, 4, 6 блистердан (блистерда 14 таблеткадан) жойлаштирилади.
30 мг, 40 мг таблеткалар: ОПА/Ал/ПВХ зарқоғоз ва алюмин зарқоғоздан блистерда 7 ёки 10 таблеткадан. Картон қутига тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга 1, 2, 3, 6, 9 блистердан (блистерда 10 таблеткадан) ёки 2, 4, 8, 12 блистердан (блистерда 7 таблеткадан) жойлаштирилади.

Яроқлилик муддати
3 йил.

Дорихоналардан бериш тартиби
Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи
КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича шикоятларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номланиши ва манзили
Ўзбекистон Республикасида «КРКА, д.д., Ново место» ваколатхонаси
100015, Ўзбекистон, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14
Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929, телефакс: +99871 150 1044