

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
20\_ж. «\_\_\_» \_\_\_\_\_  
№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Эплеренон-Тева, 25 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
Эплеренон-Тева, 50 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Эплеренон

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* – 25.00 мг эплеренон

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: 38.20 мг лактоза моногидраты, 0.85 мг натрия лаурилсульфаты

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* – 50.00 мг эплеренон

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: 76.40 мг лактоза моногидраты, 1.70 мг натрия лаурилсульфаты

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармақтан қараңыз

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Ромб тәрізді, екі беті дөңес, бір жағында «E25» таңбасы бар, ені 6,4 мм жуық, ұзындығы 7,4 мм жуық сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (25 мг доза үшін).

Ромб тәрізді, екі беті дөңес, бір жағында «E50» таңбасы бар, ені 8,0 мм жуық, ұзындығы 9,5 мм жуық сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (50 мг доза үшін).

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

- жақын арада болған миокард инфарктісінен кейін жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық белгілері және сол жақ қарыншаның дисфункциясы (лықсу фракциясы <40 %) бар науқастарда жүрек-қантамыр ауруларының және өлім жағдайының даму қаупін төмендету мақсатында бета-адреноблокаторларды қолдануды қоса, стандартты емге қосымша дәрі ретінде;

- NYHA бойынша II класқа жататын жүректің созылмалы жеткіліксіздігі және сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясы (лықсу фракциясы <30 %) бар ересек

науқастарда жүрек-қантамыр ауруларының және өлім жағдайының даму қаупін төмендету мақсатында стандартты тиімді емге қосымша дәрі ретінде.

## 4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

### Дозалау режимі

Дозаны жекелей таңдау үшін 25 және 50 мг дозалар пайдаланылуы мүмкін. Ең жоғарғы тәуліктік доза – 50 мг.

*Таяуда жүрек жеткіліксіздігімен миокард инфарктісін өткерген пациенттер үшін*

Препараттың ұсынылған демеуші дозасы тәулігіне 1 рет 50 мг құрайды. Қан сарысуындағы калий деңгейін ескере отырып, емді тәулігіне 1 рет 25 мг дозадан бастап, 4 апта бойы тәулігіне 1 рет 50 мг дозаға дейін титрлеу керек (1-кестені қараңыз). Препаратпен емдеуді жедел миокард инфарктісінен кейін 3-14 күн ішінде бастау мақсатқа сай.

*Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша II класс) бар пациенттер үшін*

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша II класс) бар пациенттерді емдеуді қандағы калий деңгейін бақылаумен тәулігіне бір рет 25 мг дозадан бастап, 4 апта бойы тәулігіне 50 мг мақсатты дозаға дейін біртіндеп арттыру керек (1-кестені және 4.4 бөлімді қараңыз).

Қан сарысуындағы калий концентрациясы  $>5,0$  ммоль/л құрайтын пациенттерге эплеренон препаратымен емді бастамаған жөн (4.3 бөлімді қараңыз).

Қан плазмасындағы калий деңгейін препаратты тағайындағанға дейін ем басталғаннан кейін 1 апта ішінде және 1 айдан соң немесе препарат дозасы өзгерген кезде анықтау керек. Әрі қарай қандағы калий деңгейін мезгіл-мезгіл бақылау қажет.

Ем басталғаннан кейін дозаны 1-кестеде көрсетілгендей қандағы калий деңгейін ескере отырып түзету керек.

### 1-кесте Емдеу басталғаннан кейін дозаны таңдау

Қандағы калий деңгейі, ммоль/л	Әсері	Дозаны өзгерту
<5,0	Дозаны арттыру	Күнара 25 мг бастап тәулігіне 1 рет 25 мг дейін
		Тәулігіне 1 рет 25 мг бастап тәулігіне 1 рет 50 мг дейін
5,0–5,4	Демеуші доза	Доза бұрынғыдай қалады
5,5–5,9	Дозаны азайту	Тәулігіне 1 рет 50 мг бастап тәулігіне 1 рет 25 мг дейін
		Тәулігіне 1 рет 25 мг бастап күнара 25 мг дейін
		Күнара 25 мг бастап —препаратты уақытша тоқтату
>6,0	Препаратты тоқтату	Қатысты емес

Қандағы калий деңгейінің 6,0 ммоль/л астам жоғарылауына байланысты препаратты қабылдауды уақытша тоқтатқаннан кейін, қандағы калий деңгейін  $<5,0$  ммоль/л төмендетумен препаратпен емдеуді күнара 25 мг дозада қайта бастауға болады.

### Пациенттердің ерекше топтары

#### Балалар

Балалар мен жасөспірімдерде эплеренонды қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер анықталған жоқ. Қазіргі уақытта қол жетімді деректер 5.1 және 5.2 бөлімдерде сипатталған.

### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде бастапқы дозаны түзетудің қажеті жоқ. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының жасқа қарай төмендеуіне байланысты, әсіресе ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейін бауыр функциясы бұзылған кезде гиперкалиемия қаупі жоғарылайды. Қандағы калий деңгейін мезгіл-мезгіл анықтау ұсынылады (4.4 бөлімді қараңыз).

### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр функциясының ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейін бұзылған науқастарда бастапқы дозаны түзету талап етілмейді. Мұндай науқастарда эплеренон концентрациясының жоғарылауын ескере отырып, қандағы калий деңгейін, әсіресе егде жастағы науқастарда үнемі бақылау ұсынылады (4.4 бөлімді қараңыз).

### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек функциясының бұзылуы жеңіл болатын науқастарда бастапқы дозаны түзету қажет емес. Қандағы калий деңгейін мезгіл-мезгіл анықтау және 1-кестеге сәйкес дозаны таңдау ұсынылады. Бүйрек функциясының бұзылуы ауырлық дәрежесі бар орташа науқастарда (креатинин СІ 30-60 мл/мин) емдеуді күнара 25 мг дозадан бастау, кейін қандағы калий деңгейіне сәйкес дозаны түзету ұсынылады (1-кестені қараңыз). Қандағы калий деңгейін мезгіл-мезгіл анықтау ұсынылады. Креатинин клиренсі <50 мл/мин болатын пациенттерде қолдану тәжірибесі жоқ, мұндай пациенттерге Эплеренон-Тева препаратынақтықпен қолдану ұсынылады. Креатинин клиренсінің деңгейі <50 мл/мин болатын пациенттерде тәулігіне 1 рет 25 мг жоғары дозаны қолдану зерттелмеген.

Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі <30 мл/мин) эплеренонды қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

Эплеренон диализ кезінде шығарылмайды.

### *Қатарлас ем.*

СҮР3А4-ке әлсіз немесе орташа айқын тежеуші әсер көрсететін препараттарды, мысалы амиодаронды, дилтиаземді және верапамилді, бір мезгілде қолданғанда Эплеренон-Тева препаратымен емдеуді тәулігіне 1 рет 25 мг дозадан бастауға және, дозаны арттырмай, емдеуді жалғастыру керек.

### **Қолдану тәсілі**

Ішке қабылдауға арналған

Таблетканы тамақтануға байланыссыз, ішке қабылдау керек (5.2 бөлімді қараңыз).

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- әсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- емнің басында қандағы калий деңгейі > 5,0 ммоль/л
- бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (ШСЖ минутына 1,73 м<sup>2</sup>-не <30 мл)
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы)
- калий жинақтаушы диуретиктерді, калий препараттарын немесе СҮР3А4 күшті тежегіштерін (мысалы, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин және нефазодон) бір мезгілде қолдану (4.5 бөлімді қараңыз)
- галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза жеткіліксіздігі және глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы
- ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерімен (АӨФ) және ангиотензин II рецепторлары блокаторының Эплеренон-Тевамен біріктірілімдері
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар

### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

*Гиперкалиемия.* Эплеренонмен емдеген кезде гиперкалиемия пайда болуы мүмкін, ол оның әсер ету механизмімен жүзеге асады. Емді бастаған кезде және препарат дозасын өзгерткенде барлық пациенттерде қандағы калий деңгейін бақылаған жөн. Әрі қарай калий деңгейін мезгіл-мезгіл бақылауды гиперкалиемияның пайда болу қаупі жоғарылаған пациенттерде, мысалы бүйрек жеткіліксіздігі (4.2 бөлімді қараңыз) және қант диабеті бар егде жастағы пациенттерде жүргізуге кеңес беріледі. Гиперкалиемияның пайда болу қаупінің жоғарылағанын ескеріп, эплеренонмен емдеуді бастағаннан кейін калий препараттарын тағайындау ұсынылмайды. Эплеренон-Тева дозасын төмендету қандағы калий деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Зерттеулердің бірінде гидрохлортиазидті эплеренонға қосу қан сарысуында калий концентрациясының артуына кедергі жасады. Гиперкалиемия қаупі Эплеренон-Теваны ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегішімен және/немесе ангиотензин II рецепторлары блокаторымен біріктіріп пайдаланғанда ұлғаюы мүмкін, осыған байланысты мұндай біріктірілімді пайдалануға болмайды (4.3 және 4.5 бөлімді қараңыз).

*Бүйрек функциясының бұзылуы.* Бүйрек функциясы бұзылған, соның ішінде диабеттік микроальбуминуриясы бар пациенттерде, қан сарысуындағы калий деңгейін үнемі бақылап отыруға кеңес беріледі. Гиперкалиемияның пайда болу қаупі бүйрек функциясын төмендеткенде ұлғаяды. Қант диабетінің 2 типі және микроальбуминуриясы бар науқастарда гиперкалиемия жиілігінің артқаны білінді, осыған байланысты мұндай науқастарда емді абайлап жүргізген жөн. Эплеренон гемодиализ кезінде шығарылмайды.

*Бауыр функциясының бұзылуы.* Бауыр функциясының бұзылуы жеңіл немесе орташа болатын (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А және В класы) науқастарда қан сарысуындағы калий концентрациясының 5,5 ммоль/л-ден астамға артуы байқалған жоқ. Мұндай пациенттерде электролиттер деңгейін бақылаған жөн. Бауыр функциясының бұзылуы ауыр болатын науқастарда эплеренон зерттелген жоқ, сондықтан оны қолдануға болмайды (4.2 және 4.3 бөлімді қараңыз).

*СҮРЗА4 индукторлары.* Эплеренон-Тева препаратын СҮРЗА4 күшті индукторларымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5 бөлімді қараңыз).

*Циклоспорин, такролимус, құрамында литий бар препараттар.* Эплеренон-Тева препаратымен емдеу кезінде аталған дәрілерді тағайындаудан аулақ болған жөн (4.5 бөлімді қараңыз).

*Лактоза.* Таблетка құрамында лактоза бар, сондықтан оларды галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза жеткіліксіздігі және глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы сияқты сирек тұқым қуалайтын аурулары бар науқастарға оларды тағайындамаған жөн.

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

*Фармакодинамикалық өзара әрекеттесулері*

*Калий жинақтаушы диуретиктер және калий препараттары.* Гиперкалиемияның пайда болу қаупінің жоғарылығын ескеріп, эплеренонды калий жинақтаушы диуретиктерді және калий препараттарын қабылдаған науқастарға тағайындамаған жөн (4.3 бөлімді қараңыз). Калий жинақтаушы диуретиктер гипертензияға қарсы дәрілердің және басқа да диуретиктердің әсерлерін күшейтуі мүмкін.

*АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының блокаторлары.* Гиперкалиемия қаупі Эплеренон-Тева препаратын ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштерімен және/немесе ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен біріктіріп пайдаланғанда артуы мүмкін. Сарысулық калийді және бауыр функциясын, әсіресе бүйрек функциясы әлсіздену қаупіне ұшыраған, мысалы егде жастағы пациенттерде, мұқият бақылау керек.

АӨФ және ангиотензин рецепторлары блокаторының Эплеренон-Тева препаратымен үшеуінің біріктірілімін пайдалануға болмайды (4.3 және 4.4 бөлімді қараңыз).

*Құрамында литий бар препараттар.* Эплеренонның литиймен өзара әрекеттесуі зерттелген жоқ. Алайда литийді диуретиктермен және АӨФ тежегіштерімен біріктіріп қабылдаған науқастарда литиймен уыттану жағдайлары сипатталған. Эплеренон мен литийді бір мезгілде қолданбаған жөн. Егер осындай біріктірілім қажет болса, қан плазмасындағы литий концентрациясын бақылап отырған дұрыс (4.4 бөлімді қараңыз).

*Циклоспорин, такролимус.* Бұл препараттар бүйрек функциясының бұзылуы және гиперкалиемияның пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Эплеренонды және циклоспоринді немесе такролимусты бір мезгілде қолданбаған жөн. Егер эплеренонмен емдеу кезінде циклоспоринді немесе такролимусты тағайындау қажет болса, қандағы калий деңгейін және бүйрек функциясын мұқият бақылау керек (4.4 бөлімді қараңыз).

*Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП).* ҚҚСП емдеу, әсіресе қауіпті топтағы науқастарда (егде жастағы пациенттер және/немесе дегидратациясы бар пациенттер), шумақтық сүзілудің тікелей бәсеңдеуі есебінен бүйректің жедел жеткіліксіздігіне әкеп соғуы мүмкін. Біріктіріп қолданғанда емдеуді бастағанға дейін және емдеу кезінде талапқа сай су режимін қамтамасыз ету және бүйрек функциясын бақылау қажет.

*Триметоприм.* Триметопримді эплеренонмен бір мезгілде қолдану гиперкалиемияның пайда болу қаупін арттырады. Қандағы калий деңгейін және бүйрек функциясын, әсіресе бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда және егде жастағы адамдарда, бақылап отыруға кеңес беріледі.

*Альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторлары (празозин, альфузозин).* Альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторларды эплеренонмен бір мезгілде қолданғанда гипотензивтік әсері күшеюі және/немесе ортостатикалық гипотензияның пайда болу қаупі ұлғаюы мүмкін, осыған байланысты дене қалпы өзгерген кезде АҚ бақылап отыруға кеңес беріледі.

*Үшциклді антидепрессанттар, нейролептиктер, амифостин, баклофен.* Эплеренонмен бір мезгілде қолданғанда гипертензияға қарсы әсері күшеюі немесе ортостатикалық гипотензияның пайда болу қаупі ұлғаюы мүмкін.

*Глюкокортикоид, тетракозактид.* Эплеренонмен бір мезгілде қолдану гипертензияға қарсы әсердің бәсеңдеуіне (натрий мен сұйықтықтың іркілуіне) әкеп соғуы мүмкін.

*Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер*

*In vitro* зерттеулер эплеренон CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерін тежемейтіндігін айғақтайды. Эплеренон гликопротеин-Р субстраты немесе тежегіші болып табылмайды.

*Дигоксин.* Дигоксиннің АUC мәні эплеренонмен бір мезгілде қолданғанда 16%-ға артады (90% СА – 4-30%). Егер дигоксин ең жоғары емдік мөлшерге жуық дозаларда қолданылса, сақтық таныту қажет.

*Варфарин.* Варфаринмен клиникалық тұрғыдан маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер анықталған жоқ. Егер варфарин ең жоғары емдік мөлшерге жуық дозаларда қолданылса, сақтық таныту қажет.

*CYP3A4 субстраттары.* Арнайы зерттеулерде эплеренонның CYP3A4 субстраттарымен, мысалы мидазоламмен және цизапридпен фармакокинетикалық өзара әрекеттесу белгілері анықталған жоқ.

*CYP3A4 тежегіштері*

*CYP3A4 күшті тежегіштері.* Эплеренонды CYP3A4 тежейтін дәрілермен бірге қолданғанда, маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесу орын алуы ықтимал. CYP3A4 күшті тежегіші (тәулігіне 2 рет 200 мг доза кетоконазол) эплеренонның АUC мәнін 441%-ға арттырды (4.3 бөлімді қараңыз). Эплеренонды кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин және нефазадон сияқты CYP3A4 күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

*СҮРЗА4 әлсіз және орташа тежегіштері.* Эритромицинмен, саквинавирмен, амиодаронмен, дилтиаземмен, верапамилмен және флуконазолмен бір мезгілде қолдану маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесумен қатар жүрді (AUC арту дәрежесі 98-ден 187%-ға дейін өзгерді). Осы дәрілерді эплеренонмен бір мезгілде қолданғанда соңғысының дозасы 25 мг-ден аспауы тиіс (4.2 бөлімді қараңыз).

#### *СҮРЗА4 индукторлары*

Шайқурай тұндырмасын (СҮРЗА4 күшті индукторы) эплеренонмен бір мезгілде қабылдау соңғысының AUC мәнін 30%-ға төмендетті. Рифампицин сияқты СҮРЗА4 күштірек индукторларын қолданғанда эплеренонның AUC мәнінің айқынырақ төмендеуі ықтимал. Эплеренон тиімділігінің төмендеуі мүмкін екендігін ескеріп, СҮРЗА4 күшті индукторларын (рифампицинді, карбамазепинді, фенитоинды, фенобарбиталды, шайқурай тұндырмасын) бір мезгілде қолдануға кеңес берілмейді (4.4 бөлімді қараңыз).

*Антацидтер.* Фармакокинетикалық клиникалық зерттеулер негізінде антацидтердің эплеренонмен маңызды өзара әрекеттесулері оларды бір мезгілде қолданғанда орын алады деп шамаланбайды.

### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.**

#### *Жүктілік*

Жүкті әйелдерде эплеренонды қолдану туралы жеткілікті деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер жүкті әйелдерге, эмбриофеталдық дамуға, босану мен постнаталдық дамуға қатысты тікелей немесе жанама жағымсыз әсерлерін көрсетпейді (5.3 бөлімді қараңыз). Эплеренонды жүкті әйелдерге тағайындағанда сақ болу керек.

#### *Бала емізу*

Эплеренон пероральді қабылдағаннан кейін емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Дегенмен, клиникаға дейінгі деректер эплеренон және / немесе метаболиттер егеуқұйрықтардың емшек сүтінде бар екенін және егеуқұйрықтардың ұрпағы қалыпты дамығанын көрсетеді. Емшек сүтімен қоректендірудің қолайсыз әсерінің белгісіз потенциалына байланысты препараттың ана үшін маңыздылығын ескере отырып, препаратты қабылдау кезінде емшек сүтімен қоректендіруді тоқтату ұсынылады.

#### *Фертильділік*

Фертильділік туралы деректер жоқ

### **4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Эплеренонның автомобильді басқару немесе техниканы қолдану қабілетіне әсері зерттелген жоқ. Эплеренон ұйқышылдықты немесе когнитивті функцияның бұзылуын тудырмайды, алайда емдеу кезінде бас айнарудың пайда болу ықтималдығын ескеру қажет.

### **4.8 Жағымсыз реакциялары**

Екі зерттеу (EPHESUS және EMPHASIS-HF) барысында эплеренон мен плацебо қолданған кезде жағымсыз реакциялардың жалпы жиілігі бірдей болды.

Төменде эплеренонды қолданумен байланысты болуы мүмкін және емдеу уақытында плацебонь қолдануға қарағанда жиі туындаған жағымсыз реакциялар немесе емдеу уақытында плацебонь қолдануға қарағанда жиі туындаған немесе постмаркетингтік қадағалау уақытында сипатталған жағымсыз реакциялар келтірілген. Жағымсыз реакциялар ағза жүйелері және абсолютті жиілігі бойынша жіктелген: жиілігі былайша анықталады:

Өте жиі (>1/10);

Жиі (>1/100 - <1/10);

Жиі емес (>1/1,000 - <1/100);

Сирек (>1/10,000 - <1/1,000);

Өте сирек (<1/10,000);

Жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша есептелуі мүмкін емес).

2-кесте: Эплеренонды плацебо-бақыланатын зерттеулердегі ЖДР жиілігі

<b>MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық класы</b>	<b>Жағымсыз реакция</b>
<b>Инфекциялық және паразиттік аурулар</b> <i>Жиі емес</i>	пиелонефрит, инфекция, фарингит
<b>Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі емес</i>	эозинофилия
<b>Эндокриндік жүйе тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі емес</i>	гипотиреоз
<b>Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i>	гиперкалиемия
<i>Жиі емес</i>	гиперхолестеринемия, гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия
<b>Психиканың бұзылуы</b> <i>Жиі</i>	ұйқысыздық
<b>Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i> <i>Жиі емес</i>	естен тану, бас айналуы, бас ауыруы гипестезия
<b>Жүрек тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i> <i>Жиі емес</i>	сол жақ қарынша жеткіліксіздігі, жүрекшелер фибрилляциясы тахикардия
<b>Қантамыр тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i>  <i>Жиі емес</i>	гипотензия  қол-аяқ артерияларының тромбозы, ортостаздық гипотензия.
<b>Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i>	жөтел
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылыстар</b>  <i>Жиі</i>  <i>Жиі емес</i>	  диарея, жүрек айнуы, іш қатуы, құсу, метеоризм
<b>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі емес</i>	холецистит
<b>Тері және тері асты тіндері тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i> <i>Жиі емес</i>	бөртпе, қышыну

	ангионевроздық ісіну
<b>Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i> <i>Жиі емес</i>	бұлшықет түйілуі, арқаның ауыруы сүйек-бұлшықет жүйесінің ауыруы
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі</i>	Бүйрек жеткіліксіздігі
<b>Жыныс мүшелері және сүт бездері тарапынан болатын бұзылыстар</b> <i>Жиі емес</i>	гинекомастия
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылу</b> <i>Жиі</i> <i>Жиі емес</i>	астения дімкәстік
<b>Зертханалық зерттеулер</b>  <i>Жиі</i>  <i>Жиі емес</i>	мочевина деңгейінің жоғарылауы, креатинин деңгейінің жоғарылауы  рецепторлар санының эпидермальді өсу факторының төмендеуі, қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауы.

EPHESUS зерттеуі кезінде егде пациенттерде ( $\geq 75$  жас) инсульт оқиғаларының ұлғаюы байқалған. Алайда инсульт оқиғаларының жиілігі арасында эплеренон тобындағы (30) мен плацебо тобындағы (22) статистикалық тұрғыдан елеулі айырмашылық болмады. EMPHASIS-HF зерттеуінде  $\geq 75$  жастағы пациенттерде инсульттер саны эплеренонмен емдеу тобында 9 және плацебо тобында 8 құрады.

#### **Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

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

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалануы.**

*Симптомдары:* адамда эплеренонның артық дозалану жағдайлары сипатталмаған. Артық дозаланудың көбірек орын алуы мүмкін көріністері АҚ төмендеуі және гиперкалиемия болуы мүмкін.

*Емі:* белсендірілген көмір тағайындау (эплеренонның белсендірілген көмірмен белсенді байланысатындығы анықталды). Симптоматикалық гипотензия пайда болғанда



демеуші ем тағайындау қажет. Эплеренон гемодиализ арқылы шығарылмайды. Гиперкалиемия пайда болған жағдайда стандартты ем қолданылады.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Диуретиктер. Калий жинақтаушы диуретиктер. Альдостерон антагонистері. Эплеренон.

АТХ коды C03DA04.

*Әсер ету механизмі*

Эплеренонның глюкокортикоидты, прогестеронды және андрогенді рецепторлармен салыстырғанда, минералокортикоидты рецепторларға қатысты салыстырмалы селективтілігі бар. Эплеренон олардың артериялық қысымды реттеуге және жүрек-қантамыр ауруларының патогенезіне қатысатын ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) шешуші гормоны – альдостеронмен байланысуын бөгейді.

*Фармакодинамикалық әсері*

Эплеренон қан плазмасындағы ренин және альдостерон деңгейінің тұрақты жоғарылауын туындатады, бұл теріс кері байланыс принципі бойынша рениннің альдостеронмен секрециясын реттеумен байланысты. Бұл ретте қан плазмасындағы ренин белсенділігінің және айналымдағы альдостерон деңгейінің жоғарылауы эплеренон әсерін төмендетпейді.

Эплеренонның жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша II - IV функционалдық класы) кезіндегі түрлі дозаларын зерттеу барысында эплеренонды стандартты емге қосу альдостерон деңгейінің болжанған дозаға тәуелді ұлғаюына әкелді. Тура осылай EPHESUS (эплеренонды жедел миокард инфаркті, сол жақ қарыншаның асқынған дисфункциясы және жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолданғанда тиімділігін және өлім жағдайларын зерттеу) кардиологиялық-нефрологиялық зерттеуі барысында эплеренонмен емдеу альдостерон деңгейінің едәуір жоғарылауына әкелді. Алынған нәтижелер минералокортикоид рецепторларының осы популяциядағы бөгелуін растайды.

Эплеренон EPHESUS зерттеуі барысында зерттелді. Бұл ұзақтығы 3 жыл салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеу болды, оған жедел миокард инфаркті, сол жақ қарыншаның дисфункциясы (сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы бойынша бағаланды  $\leq 40\%$ ) және жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық белгілері бар 6632 субъект қатысты. Жедел миокард инфарктінен кейін 3-14 күннен соң (медиана 7 күнді құрады) субъектілер стандартты емге қосымша тәулігіне 1 рет 25 мг бастапқы дозада эплеренон немесе плацебо алған. Әрі қарай, қан плазмасындағы калий деңгейі  $< 5$  ммоль/л болу шартымен, дозаны біртіндеп (4 апта ішінде) тәулігіне 1 рет 50 мг мақсатты дозаға жеткенге дейін арттырды. Зерттеу кезінде субъектілер ацетилсалицил қышқылы (92%), АӨФ тежегіштері (90%),  $\beta$ -адренорецептор блокаторлары (83%), нитраттар (72%), ілмектік диуретиктер (66%) немесе ГМГ-КоА редуктаза тежегіштері (60%) кіретін стандартты ем алған.

EPHESUS зерттеуінде бастапқы соңғы нүктелер жалпы өлім жағдайы және біріктірілген соңғы нүкте (жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу салдарынан өліммен аяқталу немесе ауруханаға жатқызу) болды. Эплеренон тобындағы 14,4% субъект және плацебо тобындағы 16,7% субъект (кез келген себептермен) өлген, ал эплеренон тобындағы 26,7% субъект және плацебо тобындағы 30% субъект біріктірілген соңғы нүкте (жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу салдарынан өліммен аяқталу немесе ауруханаға жатқызу) критерийлерімен сәйкестікке жетті. Эплеренонмен емдеу нәтижесінде плацебомен салыстырғанда негізінен жүрек-қантамыр аурулары нәтижесінде өлім жағдайының төмендеуі есебінен жалпы өлім қаупі 15%-ға төмендеген (салыстырмалы қауіп 0,85; 95% СА: 0,75; 0,96;  $p=0,008$ ). Эплеренон қолданғандағы жүрек-қантамыр аурулары себебінен өліммен аяқталу

немесе ауруханаға жатқызу қаупі 13%-ға төмендеген (салыстырмалы қауіп 0,87; 95% СА: 0,79–0,95;  $p=0,002$ ). Екі соңғы нүкте — жүрек-қантамыр аурулары себебінен жалпы өлім жағдайы/ауруханаға жатқызу үшін абсолютті қауіптің төмендеуі — тиісінше 2,3 және 3,3% құрады. Клиникалық тиімділік эплеренонды 75 жасқа дейінгі пациенттерде қолдану кезінде расталды. 75 жастан асқан пациенттердегі емдеу тиімділігі зерттелмеді. Жақсару немесе NYHA бойынша функционалдық жіктеу көрсеткіштерінің стабилизациясы плацебо тобындағы пациенттермен салыстырғанда эплеренон қабылдаған субъектілердің статистикалық тұрғыдан едәуір үлкен бөлігінде белгіленді. Гиперкалиемияның жиілігі плацебо алған топтағы 2%-бен салыстырғанда эплеренон алған топта 3,4% құрады ( $p < 0,001$ ). Гипокалиемияның жиілігі плацебо алған топтағы 1,5%-бен салыстырғанда эплеренон алған топта 0,5% құрады ( $p < 0,001$ ).

147 дені сау еріктіде электрокардиографиялық өзгерістерді фармакокинетикалық зерттеу барысында эплеренонның жүректің жиырылу жиілігіне, QRS кешенінің ұзақтығына немесе PR және QT аралықтарына тұрақты әсері болмады.

EMPHASIS-HF зерттеуі (эплеренонды жүрек жеткіліксіздігі және жеңіл дәрежедегі симптомдары бар пациенттерде қолданғандағы ауруханаға жатқызу және өлім жағдайы жиілігін зерттеу) барысында систолалық жүрек жеткіліксіздігі және жеңіл дәрежедегі симптомдары (II NYHA жіктеуі бойынша ФК) бар субъектілердің клиникалық нәтижелеріне стандартты емге қосылған эплеренон әсерінің тиімділігі зерттелді.

Зерттеуге сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы  $\leq 30$  немесе  $\leq 35\%$  QRS  $> 130$  мсек болу шартымен және зерттеуден кейінгі 6 айда жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу салдарынан ауруханаға жатқызылған немесе қан плазмасындағы В типті натрийуретикалық пептид деңгейі  $< 250$  пг/мл құраған немесе қан плазмасындағы N-терминальді В типті пронатрийуретикалық пептид деңгейі еркектерде  $< 500$  пг/мл (әйелдерде 750 пг/мл) құраған 55 жастан бастап субъектілер қатысты. Эплеренонның бастапқы дозасы тәулігіне 1 рет 25 мг құрады. 4 аптадан соң дозаны қан плазмасындағы калий деңгейі  $< 5$  ммоль/л құраған жағдайда тәулігіне 1 рет 50 мг-ға арттырды. Немесе, егер шумақтық сүзілістің есептік жылдамдығы 30–49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> құраса, эплеренонның бастапқы дозасы 2 күнде 1 рет 25 мг құраса және әрі қарай тәулігіне 1 рет 25 мг-ға көтерілді.

Жалпы рандомизацияны (салыстырмалы жасырын режимде) 2737 субъект өткен, оларға несеп айдайтын препараттармен (85%), АӨФ тежегіштерімен (78%), II типті ангиотензин рецепторларының блокаторларымен (19%),  $\beta$ -адренорецептор блокаторларымен (87%), антикоагулянттармен (88%), липидтер деңгейін төмендететін дәрілермен (63%) және тырнақұл гликозидтерімен (27%) базалық емдеу аясында эплеренон немесе плацебо тағайындалған. Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының орташа деңгейі  $\sim 26\%$  құрады, ал QRS кешенінің орташа ұзақтығы  $\sim 122$  мс тең.

Субъектілердің көпшілігі (83,4%) рандомизацияға дейін алдыңғы 6 айда жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу нәтижесінде, сондай-ақ олардың жартысына жуығы — жүрек жеткіліксіздігі нәтижесінде ауруханаға жатқызылған. 20%-ға жуық субъектте орнатылған имплантталған дефибрилляторлар болған немесе жүрекке ресинхронизациялаушы ем алған.

Бастапқы соңғы нүкте (жүрек-қантамыр себепті өлім немесе жүрек жеткіліксіздігіне байланысты ауруханаға жатқызу) эплеренон тобындағы 249 субъектіде (18,3%) және плацебо тобындағы 356 субъектіде (25,9%) анықталған (ҚҚ 0,63; 95% СА 0,54–0,74;  $p < 0,001$ ). Эплеренонның бастапқы соңғы нүкте бойынша нәтижелерге әсері барлық алдын ала анықталған қосалқы топтарында тұрақты белгіленген.

Екіншілік соңғы нүкте жалпы өлім жағдайы эплеренон тобындағы 171 пациентке (12,5%) және плацебо тобындағы 213 субъектіге (15,5%) жеткен (ҚҚ 0,76; 95% СА 0,62–0,93,  $p=0,008$ ). Жүрек-қантамыр себепті өлім эплеренон тобындағы 147 субъектіде

(10,8%) және плацебо тобындағы 185 субъектіде (13,5%) тіркелген (ҚҚ 0,76; 95% СА 0,61–0,93,  $p=0,01$ ).

Зерттеу кезеңінде гиперкалиемия (қан плазмасындағы калий деңгейі  $>5,5$  ммоль/л) эплеренон тобындағы 158 пациентте (11,8%) және плацебо тобындағы 96 (7,2%) пациентте туындады ( $p<0,001$ ). Гипокалиемия (қан плазмасындағы калий деңгейі  $<4$  ммоль/л) эплеренон тобында плацебо тобына қарағанда статистикалық тұрғыдан сенімді анағұрлым төмен жиілікпен туындады (эплеренон тобында 38,9% және плацебо тобында 48,4%,  $p<0,0001$ ).

#### *Балалар*

Эплеренонды жүрек жеткіліксіздігі бар балаларда қолдану зерттелмеді.

Гипертензиясы бар балалардың (4–17 жастағы,  $n=304$ ) қатысуымен болған 10 апталық зерттеуде эплеренонды ересектердегі осындайға ұқсас экспозицияға әкелген дозаларда (25–100 мг/тәу) қолдану артериялық қысымның тиімді төмендеуіне әкелмеді. Осы зерттеуде және 149 бала (5 жастан 17 жасқа дейін) қатысқан ұзақтығы 1 жыл қауіпсіздік бойынша зерттеуде қауіпсіздік бейіні ересектерде анықталған осындайға ұқсас болды. Эплеренонды гипертензиясы бар 4 жасқа дейінгі балаларда қолдану зерттелмеген, себебі үлкен жастағы балалар қатысқан зерттеулер тиімділік жоқ екенін көрсетті (4.2 бөлімін қараңыз)

Кез келген (ұзақ) әсердің балалардағы гормондық статусқа әсеріне зерттеулер жүргізілмеді.

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

### *Сіңірілуі*

100 мг дозада пероральді қабылдағаннан кейін эплеренонның абсолютті биожетімділігі 69% құрайды. Ең жоғары плазмалық концентрацияға ( $T_{max}$ ) шамамен 1,5-2 сағаттан соң жетеді. Қан плазмасындағы ең жоғары концентрация ( $C_{max}$ ) және қысық астындағы аудан (AUC) 10-нан 100 мг дейінгі диапазонда дозаға тәуелді және 100 мг астам дозада тәуелсіз байланысты болады. Тепе-тең күйге 2 күн ішінде жетеді. Ас қабылдау сіңуіне ықпалын тигізбейді.

### *Таралуы*

Эплеренонның қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 50% жуықты құрайды, көбіне альфа 1-қышқыл гликопротеиндермен байланысуы есебінен. Тепе-тең жағдайда болжамды таралу көлемі 42-90 л. Эплеренонның эритроциттермен іріктелген байланысы жоқ.

### *Биотрансформациясы*

Эплеренонның метаболизмі негізінен СYP3A4 әсер етуімен жүзеге асады. Адамның қан плазмасындағы эплеренонның белсенді метаболиттері идентификацияланбаған.

### *Элиминациясы*

Эплеренонның 5% аз дозасы өзгермеген күйінде несеппен және нәжіспен бірге шығарылады. Таңбаланған препаратты ішке бір рет қабылдағаннан кейін дозаның 32% жуығы нәжіспен бірге және 67% жуығы несеппен бірге шығарылды. Эплеренонның жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) 3–6 сағатқа жуықты құрайды, қан плазмасынан клиренсі – шамамен сағатына 10 л.

## **Спецификалық популяцияларда қолдану**

### *Жасы, жынысы және нәсілі:*

Тәулігіне 1 рет 100 мг дозадағы эплеренонның фармакокинетикасы егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттерде, еркектер мен әйелдерде және афроамерикандықтарда зерттелді. Еркектер мен әйелдерде препарат фармакокинетикасының елеулі айырмашылығы жоқ. Егде жастағы пациенттерде, тепе-тең жағдайда  $C_{max}$  және AUC, жас пациенттерге (18-45 жас) қарағанда, тиісінше 22% және 45% жоғары болды. Тепе-тең жағдайда афроамерикандықтарда  $C_{max}$  және AUC тиісінше 19 және 26%-ға төмен болды.

### *Балаларда қолдану*

Эплеренон концентрациялары үшін популяциялық фармакокинетикалық модельдің көмегімен 4-16 жас аралығындағы гипертензиясы бар 51 пациент қатысқан 2 зерттеу негізінде пациенттің дене салмағы оның шығарылуына емес, эплеренонның таралу көлеміне статистикалық тұрғыдан елеулі әсер көрсететіні анықталған. Дене салмағы үлкен пациенттерде эплеренонның таралу көлемі және шың экспозициясы дене салмағы осындай ересектерде байқалатындарға ұқсас болады деп болжанады. Дене салмағы 45 кг пациенттерде таралу көлемі шамамен 40%-ға төмен; шың экспозициясы әдетте ересектерде байқалатын осындаймен салыстырғанда жоғары болады деп болжанады. Балаларда эплеренонның тәулігіне 1 рет 25 мг бастапқы дозасын қолданған; 2 аптадан кейін доза тәулігіне 2 рет 25 мг дейін және клиникалық қажеттілік жағдайында – тәулігіне 2 рет 50 мг дейін жоғарылаған. Осындай дозаларды қолданғанда эплеренонның балалардағы ең жоғарғы концентрациялары тәулігіне 1 рет 50 мг бастапқы дозаны қолданғанда ересектерде анықталған осындайлармен салыстырғанда едәуір жоғары болмады.

### *Бүйрек жеткіліксіздігі.*

Эплеренонның фармакокинетикасы бүйректің әртүрлі дәрежелі жеткіліксіздігі бар науқастарда және гемодиализдегі пациенттерде зерттелді. Бақылау тобындағы пациенттермен салыстырғанда, бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда тепе-тең жағдайда AUC және  $C_{max}$  тиісінше 38 және 24%-ға артқаны, ал гемодиализдегі науқастарда олардың 26 және 3% төмендегені байқалды. Қан плазмасындағы эплеренон клиренсі мен креатинин клиренсі арасында өзара байланыстар байқалған жоқ. Эплеренон гемодиализ кезінде шығарылмайды (4.4 бөлімді қараңыз).

### *Бауыр жеткіліксіздігі.*

Эплеренонның 400 мг дозадағы фармакокинетикасы бауыр функциясының бұзылуы орташа болатын (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) науқастарда және дені сау еріктілерде салыстырылды. Эплеренонның тепе-тең  $C_{max}$  және AUC мәндері тиісінше 3,6 және 42%-ға артты (4.2 бөлімді қараңыз). Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар науқастарда эплеренон зерттелген жоқ, сондықтан оны науқастардың осы тобына қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

### *Жүрек жеткіліксіздігі.*

Эплеренонның 50 мг дозадағы фармакокинетикасы жүрек жеткіліксіздігі (NYHA жіктеуі бойынша II–IV класс) бар науқастарда зерттелді. Тепе-тең AUC және  $C_{max}$  жүректің жеткіліксіздігі бар науқастарда, жасы, дене салмағы және жынысы бойынша іріктелген дені сау еріктілерге қарағанда, тиісінше 38% және 30% жоғары болды. EPINESUS зерттеулеріне қатысқан науқастар тобында жүргізілген популяциялық фармакокинетикалық талдамада жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы эплеренон клиренсінің дені сау егде адамдардағы осындайға ұқсас болатыны анықталды.

## **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Фармакология қауіпсіздігі, геноуыттылық, канцерогендік потенциал және репродуктивтік уыттылық бойынша клиникаға дейінгі зерттеулерде адам үшін жоғары қауіп анықталмаған.

Қайталама дозалардың уыттылығын зерттеу кезінде клиникалық деңгейлерден аздап жоғары әсер ету деңгейлерінде егеуқұйрықтар мен иттерде простата атрофиясы байқалды. Қуық асты безіндегі өзгерістер жағымсыз функционалдық салдарлармен байланысты болмады. Осы нәтижелердің клиникалық маңыздылығы белгісіз.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

*Таблетка ядросының құрамында:*

Лактоза моногидраты

Микрокристалды целлюлоза

Кросповидон (А типі)

Натрий лаурилсульфаты

Тальк (E553b)

Магний стеараты

*Үлбірлі қабықтың құрамы: Opadry II қызғылт сары 85F23987*

Поливинил спирті (E1203)

Титанның қостотығы (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Тальк (E553b)

Темірдің сары тотығы (E172)

Темірдің қызыл тотығы (E172)

## **6.2. Үйлесімсіздік.**

Қатысты емес.

## **6.3 Жарамдылық мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

## **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Түпнұсқалық қаптамасында 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

## **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 таблеткадан поливинилхлорид және поливинилиденхлорид үлбірден және алюминий фольгадан жасалған немесе поливинилхлорид және поливинилиденхлорид үлбірден және тесілген алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

## **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.**

Ерекше талаптар жоқ.

## **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Teva Pharmaceutical Industries LTD, Израиль

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив

Тел: 972-3-9267267

Электронды пошта: info@tevapharm.com

## **7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

*Тұтынушылардың шағымдары мында жолданады:*

«ратиофарм Казахстан» ЖШС,

050059 (A15E2P), Алматы қ-сы, Әл-Фараби д-лы 17/1,

«Нұрлы- Тау» БО, 5Б, 6 қабат.

Телефон: (727)3251615;

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com; веб сайт: www.teva.kz.

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№021307 (25 мг үшін)

ҚР-ДЗ-5№021306 (50 мг үшін)

**9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН  
РАСТАУ)**

Алғашқы тіркелген күні: 14.05.2015

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 04.03.2020

**10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады