

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2024 ж. «01» 02  
№ N071270, №N071273 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

Амлодипин-Тева, 5 мг, 10 мг, таблеткалар

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Амлодипин бесилаты

#### **2.2. Сапалық және сандық құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - амлодипин бесилаты 6,95 мг немесе 13,9 мг (5,0 мг немесе 10,0 мг амлодипинге баламалы).

Қосымша заттар: натрий крахмал гликолаты А типі.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Таблеткалар

Дөңгелек, ақ, тегіс, бір жағында сызығы және екінші жағында «АВ5» коды (*5 мг доза үшін*) бар таблеткалар.

Дөңгелек, ақ, тегіс, бір жағында сызығы және екінші жағында «АВ10» коды (*10 мг доза үшін*) бар таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

- артериялық гипертензия
- вазоспазмдық стенокардия (Принцметал стенокардиясы)
- созылмалы тұрақты стенокардия

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### **Дозалау режимі**

*Ересек пациенттер*

Артериялық гипертензия мен стенокардия кезінде әдеттегі бастапқы доза тәулігіне бір рет 5 мг құрайды. Пациенттің жеке реакциясына байланысты дозаны ең көбі – 10 мг дейін арттыруға болады.

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерде Амлодипин-Тева тиазидті диуретиктермен, альфа-блокаторлармен, бета-блокаторлармен немесе ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерімен біріктірілімде қолданылады. Стенокардия кезінде Амлодипин-Тева монотерапия ретінде немесе нитраттарға және/немесе бета-блокаторларға рефрактерлі стенокардиясы бар пациенттерде сай келетін дозаларда басқа антиангинальді дәрілік препараттармен біріктірілімде қолданылуы мүмкін. Тиазидті диуретиктермен, бета-блокаторлармен және ангиотензин өзгертуші фермент

тежегіштерімен қатар қолданғанда Амлодипин-Тева препаратының дозасын түзету талап етілмейді.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

#### *Егде жастағы пациенттер*

Амлодипин-Тева егде жастағы және жас пациенттердегі әдеттегі дозаларда бірдей жақсы көтерімді. Егде жастағы пациенттерде әдеттегі дозалау режимдері ұсынылған, алайда дозаны арттырған кезде сақ болу қажет.

#### *Балалар мен жасөспірімдер жасындағы пациенттер*

##### *Артериялық гипертензиясы бар 6-дан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер*

6-17 жас аралығындағы балалар мен жасөспірімдерде артериялық гипертензияны емдеу үшін ұсынылатын бастапқы пероральді доза тәулігіне бір рет 2,5 мг құрайды; егер емнен кейін 4 апта ішінде артериялық қысымның мақсатты мәніне қол жеткізілмесе, титрлеу арқылы күніне бір рет 5 мг дейін дозаны арттырады. Тәулігіне 5 мг асатын дозалар балалар жасындағы пациенттерде зерттелмеген.

#### *6 жасқа дейінгі балалар*

6 жастан кіші балаларда қолдану бойынша деректер жоқ.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Жеңіл және орташа дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозалау жөніндегі ұсынымдар белгіленбеген; сондықтан дозаны таңдау абайлап жүргізілуі және ұсынылатын ең аз дозадан басталуы тиіс. Амлодипиннің фармакокинетикасы бауыр функциясының ауыр бұзылуында зерттелмеген. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде амлодипинді тағайындауды ең төменгі дозадан бастаған және одан әрі баяу титрлеу принципін ұстанған жөн.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгеруі бүйрек функциясының бұзылу дәрежесімен байланысты емес, сондықтан бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде әдеттегі дозаны қолдану ұсынылады. Амлодипин диализ арқылы шығарылмайды.

### **Қолдану тәсілі**

Пероральді қолдануға арналған.

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- дигидропиридин туындыларына, амлодипинге немесе 6.1 тармағында көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- ауыр артериялық гипотензия
- шок (кардиогенді шокты қоса)
- жүректің сол жақ қарыншасының шығару бөлігінің обструкциясы (мысалы, ауырлық дәрежесі жоғары аорта стенозы)
- жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақсыз жүрек жеткіліксіздігі
- 6 жасқа дейінгі балалар

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

Гипертониялық криз кезінде амлодипинді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге препаратты сақтықпен қолдану керек. Жүректің ауыр жеткіліксіздігі бар (Нью-Йорк кардиологиялық қауымдастығының NYHA жіктеуі бойынша III және IV класс) пациенттерде ұзақ мерзімді плацебо-бақыланатын зерттеуде өкпе ісінуінің хабарланған туындау жиілігі плацебо тобына қарағанда амлодипинмен емдеу тобында жоғары болды (5.1 бөлімін қараңыз). Амлодипинді қоса, кальций өзекшелерінің блокаторларын жүрек-қантамыр асқынуларының қаупін және өліммен

аяқталу қаупін одан әрі арттыруы мүмкін болуына байланысты іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде амлодипиннің жартылай шығарылу кезеңі ұзарады, ал АUC көрсеткіштері артады. Мұндай пациенттер үшін дозалау жөніндегі ұсынымдар белгіленбеген, сондықтан амлодипинді дозалау емнің басында да, дозаның ұлғаюында да сақтықпен және ұсынылатын дозалар ауқымының төменгі мәнінен бастау керек. Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде титрлеу арқылы дозаны біртіндеп арттыру және олардың жай-күйін мұқият мониторингілеу қажет болуы мүмкін.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы адамдарда дозаны сақтықпен арттыру ұсынылады (4.2 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Мұндай пациенттер үшін амлодипинді әдеттегі дозада қолдануға болады. Қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгеруі бүйрек функциясының бұзылу дәрежесімен байланысты емес. Амлодипин диализ арқылы шығаруға келмейді.

#### *Натрий*

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір реттік дозада натрий (23 мг) 1 ммольден аз болады, яғни натрийсіз деп саналады.

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

### *Басқа дәрілік заттардың амлодипинге әсері*

#### *CYP3A4 тежегіштері*

Амлодипинді CYP3A4 күшті немесе орташа тежегіштерімен бір мезгілде қолдану (протеаза тежегіштері, азолды заңге қарсы препараттар, эритромицин немесе кларитромицин, сондай-ақ верапамил немесе дилтиазем сияқты макролидтер) артериялық гипотензия қаупінің артуына әкеле отырып, амлодипиннің әсер ету деңгейінің елеулі жоғарылауын тудыруы мүмкін. Фармакокинетикалық көрсеткіштердің осы өзгерістерінің клиникалық көріністері егде жастағы пациенттерде анағұрлым айқын болуы мүмкін. Осыған байланысты клиникалық жай-күйді бақылау және дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

#### *CYP3A4 индукторлары*

Амлодипинді белгілі CYP3A4 индукторларымен бір мезгілде қолданғанда амлодипиннің плазмалық концентрациясы өзгеруі мүмкін. Осыған байланысты біріктірілген ем кезінде, әсіресе CYP3A4 күшті индукторларымен (мысалы, рифапмицинмен, шілтер жапырақты шайқурай препараттарымен (*Hypericum perforatum*)) бірге де және одан кейін де артериялық қысым мен препараттың дозасын бақылау керек.

#### *Грейпфрут немесе грейпфрут шырыны*

Амлодипинді грейпфрутпен немесе грейпфрут шырынымен қолдану ұсынылмайды, өйткені амлодипиннің биожетімділігінің жоғарылауы мүмкін, бұл кейбір пациенттерде оның гипотензиялық әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін.

#### *Дантролен (инфузия)*

Жануарларда верапамил қолдану мен дантроленді вена ішіне енгізгеннен кейін гиперкалиемиамен бірге өлімге әкелетін қарыншалық фибрилляция және жүрек-қантамырлары коллапсы байқалады. Гиперкалиемиа қаупіне байланысты қатерлі гипертермияның пайда болуына бейім және қатерлі гипертермияға байланысты ем қабылдап жүрген пациенттерде амлодипин сияқты кальций өзекшелерінің блокаторларын бір мезгілде қолданудан аулақ болу ұсынылады.

### *Амлодипиннің басқа дәрілік препараттарға әсері*

Амлодипиннің гипотензиялық әсерлері гипертензияға қарсы қасиеттері бар басқа дәрілік препараттардың гипотензиялық әсерлерімен жинақталады.

### *Такролимус*

Амлодипинмен бір мезгілде қолданғанда қандағы такролимус концентрациясының жоғарылау қаупі бар, дегенмен бұл өзара әрекеттесудің фармакокинетикалық механизмдері жеткілікті зерттелмеген. Такролимустың уытты әсерін болдырмау үшін такролимус алатын пациенттерге амлодипинді тағайындау қандағы такролимус деңгейінің мониторингін және қажет болған жағдайда такролимус дозасын түзетуді талап етеді.

### *Рапамициннің механистикалық нысана тежегіштері (mTOR)*

Сиролимус, темсиролимус және эверолимус сияқты mTOR тежегіштері СYP3A субстраттары болып табылады. Амлодипин СYP3A әлсіз тежегіші болып табылады. mTOR тежегіштерімен бір мезгілде қолданған кезде амлодипин mTOR тежегіштерінің экспозициясын арттыруы мүмкін.

### *Циклоспорин*

Дені сау адамдарда немесе басқа популяцияларда циклоспориннің ең төменгі концентрациясының өзгермелі жоғарылауы байқалған (орта есеппен 0-ден 40%-ға дейін) бүйрек трансплантациясы болған пациенттерді қоспағанда, циклоспорин мен амлодипиннің өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілмеген. Бүйрек трансплантациясын бастан өткерген және амлодипин алатын пациенттерде циклоспорин концентрациясына мониторинг жүргізуді және қажет болған жағдайда циклоспорин дозасын төмендетуді ұсынған жөн.

### *Симвастатин*

10 мг дозада амлодипинді және 80 мг дозада симвастатинді бір мезгілде бірнеше рет қабылдау симвастатин монотерапиясымен салыстырғанда симвастатиннің әсер ету деңгейінің 77%-ға өсуіне әкелді. Сондықтан амлодипин қабылдайтын пациенттерде симвастатин дозасы тәулігіне 20 мг-ға дейін шектелуі тиіс.

### *Аторвастатин, дигоксин немесе варфарин*

Амлодипин аторвастатин, дигоксин немесе варфарин фармакокинетикасына әсер етпеді.

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

### *Жүктілік*

Амлодипин-Тева препаратын жүктілік кезінде қолдану қауіпсіздігі анықталмаған. Жануарларды зерттеу барысында жоғары дозаларды қолданғанда репродуктивті уыттылық байқалған (5.3 бөлімін қараңыз). Препаратты жүктілік кезінде қолдану анағұрлым қауіпсіз балама препарат болмаған жағдайда және егер ауру Амлодипин-Тева препаратын қабылдаудан гөрі ана мен шарана үшін қауіптен жоғары болса ғана ұсынылады.

### *Бала емізу*

Амлодипин емшек сүтімен шығарылады. Ана сүтіндегі препараттың нәрестеге келіп түсетін үлесі кватильаралық диапазонмен 3-7%, ең көбі 15% деп бағаланады.

Амлодипиннің нәрестелерге әсері белгісіз. Бала емізуді жалғастыру немесе тоқтату немесе амлодипинмен емдеуді жалғастыру немесе тоқтату туралы шешімді бала үшін емшекпен қоректендірудің пайдасы мен амлодипинмен емдеудің ана үшін пайдасын ескере отырып, қабылдау мүмкіндігі бар.

### *Фертильділік*

Кальций өзекшелерінің блокаторларымен ем қабылдаған кейбір пациенттерде сперматозоид бастарының қайтымды биохимиялық өзгерістері байқалды. Амлодипиннің ұрпақ өрбіту функциясына ықтимал әсері туралы клиникалық деректер жеткіліксіз. Егеуқұйрықтардың бір зерттеуінде аталықтары репродуктивті функциясына қатысты жағымсыз әсерлер анықталды (5.3 бөлімін қараңыз).

## **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Амлодипин көлік құралын немесе механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер етуі мүмкін. Егер амлодипин қабылдаған пациенттерде бас айналу, бас ауруы, қажу немесе жүрек айну байқалса, реакция бұзылуы мүмкін. Әсіресе емнің басында сақ болу ұсынылады.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

##### Қауіпсіздік бейіні туралы қысқаша мәліметтер

Ем кезеңінде барынша жиі кездескен жағымсыз реакциялар ұйқышылдық, бас айналу, бас ауыру, жүрек қағуын сезіну, гиперемия, іштің ауыруы, жүрек айнуы, тобықтың ісінуі, ісіну және қатты қажу болды.

##### Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Амлодипин-Тева препаратын қолданған кезде келесі жағымсыз әсерлер тіркелді, олар байқалу жиілігіне қарай жіктеліп, төменде берілген. Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес)

Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар олардың ауырлық дәрежесінің төмендеу ретімен орналасқан.

Жүйелік-ағзалық класс	Жиілігі	Жағымсыз реакциялар
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте сирек	Лейкопения, тромбоцитопения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Өте сирек	Аллергиялық реакциялар
Метаболизмдік және алиментарлық бұзылулар	Өте сирек	Гипергликемия
Психика тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Депрессия, көңіл-күйдің өзгеруі (үрейленуді қоса), ұйқысыздық
	Сирек	Сананың шатасуы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Ұйқышылдық, бас айналу, бас ауыру (әсіресе емнің басында)
	Жиі емес	Тремор, дисгевзия, естен тану, гипестезия, парестезия
	Өте сирек	Гипертонус, шеткері нейропатия
	Белгісіз	Экстрапирамидалық бұзылулар
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Көру қабілетінің бұзылуы (диплопияны қоса)
Есту ағзалары мен вестибулярлық аппарат тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Құлақтың шуылдауы
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Жүректің қағуын сезіну
	Жиі емес	Аритмия (брадикардия, қарыншалық тахикардия және жүрекшелер фибрилляциясын қоса)
	Өте сирек	Миокард инфарктісі

<b>Қантамырлар тарапынан бұзылулар</b>	Жиі	Ысынулар
	Жиі емес	Артериялық гипотензия
	Өте сирек	Васкулит
<b>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар</b>	Жиі	Ентігу
	Жиі емес	Жөтел, ринит
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар</b>	Жиі	Іштің ауыруы, жүрек айнуы, диспепсия, ішектің үйреншікті жұмыс режимінің өзгеруі (диарея мен іш қатуды қоса)
	Жиі емес	Құсу, ауыздың құрғауы
	Өте сирек	Панкреатит, гастрит, қызыл жегі гиперплазиясы
<b>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	Өте сирек	Гепатит, сарғаю, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы*
<b>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар</b>	Жиі емес	Алоpecia, пурпура, тері пигментациясының бұзылуы, гипергидроз, қышыну, бөртпе, экзантема, есекжем
	Өте сирек	Ангиневроздық ісіну, полиморфты эритема, эксфолиативті дерматит, Стивенс-Джонсон синдромы, Квинке ісінуі, фотосезімталдық
	Белгісіз	Уытты эпидермальді некролиз
<b>Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</b>	Жиі	Тобықтың ісінуі, бұлшықеттің құрысуы
	Жиі емес	Артралгия, миалгия, арқаның ауыруы
<b>Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	Жиі емес	Несеп шығарудың бұзылуы, никтурия, несеп шығарудың жиілеуі
<b>Жыныс мүшелері мен сүт бездері тарапынан бұзылулар</b>	Жиі емес	Импотенция, гинекомастия
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар</b>	Өте жиі	Ісіну
	Жиі	Қатты қажу, астения
	Жиі емес	Кеуде қуысының ауыруы, ауырсыну, жалпы дімкәстік
<b>Зертханалық және аспаптық деректер</b>	Жиі емес	Дене салмағының жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі

\* Көп жағдайда холестазға сәйкес келеді.

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімеуге кеңес беріледі.

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

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалануы**

*Симптомдары:* шеткері қантамырлардың шамадан тыс кеңеюі және ықтимал реффлекторлық тахикардия. Айқын және, ықтимал, ұзаққа созылған өліммен аяқталатын шокты қоса, жүйелі артериялық гипотензия жағдайлары хабарланды.

Амлодипиннің артық дозалануы нәтижесінде кардиогенді емес өкпе ісінуінің сирек жағдайлары тіркелген, бұл кешіктірілген реакция болуы мүмкін (препаратты қабылдағаннан соң 24-48 сағаттан кейін пайда болады) және респираторлық қолдауды (жасанды желдету) қажет етеді. Перфузия мен жүрек лықсытуын қамтамасыз ету үшін ерте реанимациялық шаралар (сұйықтықтың артық жүктемесін қоса) түрткі болатын факторлар болуы мүмкін.

*Емі:* амлодипиннің артық дозалануы салдарынан клиникалық маңызды артериялық гипотензия жүрек-қантамыр жүйесінің функциясын белсенді қолдауды талап етеді, оның ішінде жүрек және тыныс алу функцияларын жиі бақылау, аяқ-қолдардың көтерілуі, айналымдағы сұйықтық көлемін және шығарылатын несеп көлемін бақылау. Вазоконстриктор, егер оны қолдануға қарсы көрсетілімдер болмаса, тамырлы тонус пен қан қысымын қалпына келтіруге ықпал етуі мүмкін. Кальций глюконатын вена ішіне енгізу кальций өзекшелері блокадасының әсерін азайтуға көмектеседі.

Кейбір жағдайларда асқазанды зонд арқылы шаю негізделуі мүмкін. Дені сау адамдарда амлодипинді 10 мг дозада қабылдағаннан кейін 2 сағатқа дейінгі кезеңде белсендірілген көмірді қолдану амлодипиннің сіңу жылдамдығын төмендететіні көрсетілген.

Амлодипиннің қан ақуыздарымен жоғары дәрежеде байланысуына байланысты диализ тиімділігінің ықтималдығы аз.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Кальций өзекшелері блокаторлары. Тамырларға басым әсер ететін кальций өзекшелері селективті блокаторлары. Дигидропиридин туындылары. Амлодипин.

АТХ коды C08CA01

Амлодипин дигидропиридин тобының кальций иондарының ток тежегіші болып табылады (баяу кальций өзекшелерінің блокаторы немесе кальций иондарының антагонисті); ол кальций иондарының кардиомиоциттерге және тамырлы бұлшықет жасушаларына трансжарғақшалық ағуына жол бермейді.

Амлодипин-Тева препаратының гипотензивті әсер ету механизмі тамырлардың тегіс бұлшықеттеріне тікелей босаңсыту әсеріне байланысты. Амлодипиннің стенокардия көріністерін жеңілдететін нақты механизмі толық анықталмаған, бірақ амлодипин келесі екі факторға байланысты жалпы ишемиялық жүктемені төмендететіні белгілі:

1) амлодипин шеткері артериолаларды кеңейтеді және осылайша жүректің жұмысына қарсы бағытталған жалпы шеткері қарсылықты (жүктемеден кейінгі) төмендетеді. Жүрек соғу жиілігі тұрақты болып қалатындықтан, бұл миокардтың энергияны тұтынуы мен оның оттегіне деген қажеттілігінің төмендеуіне әкеледі.

2) амлодипиннің әсер ету механизмі миокардтың қалыпты және ишемиялық аймақтарында негізгі коронарлық артериялар мен коронарлық артериолалардың кеңеюімен байланысты болуы мүмкін, бұл вазоспастикалық стенокардиясы бар пациенттерде миокардқа оттегінің түсуін арттырады (Принцметал стенокардиясы немесе вариантты стенокардия).

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерде препаратты тәулігіне бір рет қолдану 24 сағат бойы шалқадан жатқан және тұрған күйінде артериялық қысымның клиникалық маңызды төмендеуін қамтамасыз етеді. Амлодипиннің әсері баяу дамиды, препаратты қабылдау жедел артериялық гипотензия қаупін тудырмайды.

Стенокардиямен ауыратын пациенттерде амлодипинді тәулігіне бір рет қолдану жүктеменің жалпы уақытын, стенокардия ұстамасының басталу уақытын және ST сегментінің 1 мм төмендеуіне дейінгі уақытты ұзартады, сонымен қатар стенокардия ұстамалары мен нитроглицерин таблеткаларын қабылдау жиілігін төмендетеді.

Амлодипин препаратын қабылдау қандай да бір жағымсыз метаболизмдік әсерлермен немесе қан плазмасының липидті параметрлерінің өзгеруімен қатар жүрмеді және бронх демікпесі, қант диабеті және подагра бар пациенттерде қолданылуы мүмкін.

*Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар пациенттерде қолдану*

Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар пациенттерде клиникалық құбылыстардың алдын алу үшін амлодипиннің тиімділігі 1997 пациентте тәуелсіз көп орталықты рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын: «Тромбоздың туындау жиілігін төмендетуде амлодипинді эналаприлмен салыстыру» (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis — CAMELOT) зерттеуде бағаланды. 2 жыл ішінде осы пациенттердің 663-і амлодипинді 5-10 мг дозада қабылдады, 673 пациент эналаприлді 10-20 мг дозада және 655 пациент статиндер, бета-блокаторлар, диуретиктер және аспиринді қамтитын стандартты емге қосымша плацебо қабылдаған. Тиімділіктің негізгі көрсеткіштері 1-кестеде келтірілген. Нәтижелер амлодипинмен емдеудің ЖИА бар пациенттерде стенокардия және ревазуляризация процедураларына байланысты ауруханаға жатқызу жағдайларының аз болуымен астасатынын көрсетеді.

**1-кесте. CAMELOT зерттеуіндегі маңызды клиникалық нәтижелердің жиілігі**

Нәтижелер	<u>Жүрек-қантамырлар құбылыстарының жиілігі, саны (%)</u>			<u>Амлодипин плацебомен салыстырғанда</u>	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Қауіп коэффициенті (CA 95%)	<i>p-мәні</i>
<u>Бастапқы</u> <u>соңғы</u> <u>нүкте</u>					
Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз құбылыстар	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Жеке компоненттер</u>					
Коронарлық ревазуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Стенокардияға байланысты ауруханаға жатқызу	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Өлімге әкелмейтін МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Инсульт немесе ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Жүрек-қантамырлары ауруларына байланысты өлім	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27



ІЖЖ байланысты ауруханаға жатқызу	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Реанимацияланған жүрек тоқтауы	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ҚЖ	0,04
Алғаш рет анықталған шеткері қантамырлар ауруы	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24
Қысқартулар: ІЖЖ — іркілісті жүрек жеткіліксіздігі; СА — сенімділік аралығы; МИ — миокард инфарктісі; ӨИА — өтпелі ишемиялық шабуыл.					

#### *Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану*

NYHA жіктеуі бойынша II–IV функционалдық класс жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гемодинамикасы мен дене жүктемесімен бақыланатын клиникалық зерттеулер Амлодипин-Тева препаратының клиникалық нашарлауға әкелмейтінін көрсетті, бұл дене жүктемесіне төзімділікті, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясын және клиникалық симптоматикасын бағалау арқылы көрсетілген.

NYHA жіктеуі бойынша III–IV функционалдық класы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде дигоксинді, диуретиктерді және ангиотензин өзгертуші тежегіштер қолдануды бағалау үшін жоспарланған плацебо бақыланатын зерттеу (PRAISE) Амлодипин-Тева препаратының жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде өлім немесе біріктірілген өлім және сырқаттанушылық қаупі жоғарылауына әкелмейтінін көрсетті.

Кейіннен қадағаланып отыратын плацебо бақыланатын (PRAISE-2) Амлодипин-Тева препаратын III және IV класс жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (NYHA жіктемесі бойынша) қолдануды зерттеу бойынша ұзақ мерзімді зерттеуде клиникалық симптомдарсыз немесе қатар жүретін жүректің ишемиялық ауруының объективті көрсеткіштерінің, АӨФ тежегіштерінің, жүрек гликозидтерінің және диуретиктердің тұрақты дозаларын алған пациенттерде Амлодипин-Тева препараты жүрек-қантамырлар ауруларынан болатын жалпы өлімге әсер етпеген. Пациенттердің сол популяциясында Амлодипин-Тева препаратын қолдану өкпе ісінуі жағдайлары жиілігінің жоғарылауымен қатар жүрді.

#### ***Миокард инфарктісі профилактикасын зерттеу (ALLHAT)***

«Миокард инфарктісі профилактикасы үшін гипертензияға қарсы және гиполлипидемиялық препараттар қолдануды зерттеу» (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial — ALLHAT) деп аталатын ауру мен өлімді зерттейтін рандомизацияланған салыстырмалы жасырын зерттеу тәулігіне 2,5—10 мг дозада амлодипин (кальций өзекшелері блокаторы) немесе тәулігіне 10–40 мг дозада лизиноприл (АӨФ тежегіші) — инновациялық препараттарын салыстыру үшін бірінші қатардағы ем ретінде – жеңіл немесе орташа артериялық гипертензия кезінде тәулігіне 12,5–25 мг дозада хлорталидонмен (тиазидті диуретик) жүргізілді.

Барлығы 55 жас және одан асқан артериялық гипертензиямен ауыратын 33 357 пациент рандомизацияланған; пациенттер орта есеппен 4,9 жыл бақылауда болды. Пациенттерде ЖИА қаупінің кем дегенде тағы бір қосымша факторы болды, соның ішінде: анамнездегі миокард инфарктісі немесе инсульт (зерттеуге қосқанға дейін > 6 ай бұрын) немесе анамнезде басқа атеросклероздық жүрек-қантамырлары ауруларының болуы (жалпы алғанда 51,5 %), 2 типті қант диабеті (36,1 %), Х-ТЖЛП деңгейі < 35 мг/дл (11,6 %), электрокардиография немесе эхокардиография арқылы диагноз қойылған сол жақ қарынша гипертрофиясы (20,9%) және қазіргі уақытта темекі шегу (21,9 %).

Бастапқы соңғы нүкте өлімге әкелетін ЖИА немесе өлімге әкелмейтін миокард инфарктісін қамтитын біріктірілген соңғы нүкте болды. Амлодипин негізіндегі емде

және хлорталидон негізіндегі ем кезінде бастапқы соңғы нүктелер арасында айтарлықтай айырмашылық байқалмады: ОР 0,98; СА 95 % [0,90–1,07];  $p = 0,65$ . Салдарлы соңғы нүктелер арасында жүрек жеткіліксіздігінің пайда болу жиілігі (жүрек-қантамырлар құбылыстарын қамтитын композициялық біріктірілген соңғы нүктенің құрамдас бөлігі) амлодипин тобында хлорталидон тобымен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды (7,7% салыстырғанда 10,2%, ОР 1,38, СА 95% [1,25–1,52];  $p < 0,001$ ). Алайда амлодипин емінде хлорталидон емімен салыстырғанда барлық себептер бойынша өлім-жітім көрсеткіштерінде статистикалық маңызды айырмашылық байқалмады, ОР 0,96; СА 95% [0,89 -1,02];  $p = 0,20$ .

*Балаларда қолдану (6 жас және одан асқан)*

6 мен 17 жас аралығындағы 268 бала негізінен қайталама артериялық гипертензиямен ауыратын зерттеуге қатысты амлодипинді 2,5 мг және 5,0 мг дозада плацебомен салыстыру барысында екі доза да плацебоға қарағанда систолалық қан қысымын төмендететіні көрсетілген, сонымен қатар қысымды төмендетудегі бұл айырмашылық статистикалық маңызды болған. Амлодипиннің осы екі дозасының арасындағы айырмашылық статистикалық тұрғыдан маңызды болмады.

Амлодипинмен емнің балалар мен жасөспірімдердің өсуіне, жыныстық жетілуіне және жалпы дамуына кейіннен білінетін әсері зерттелмеген. Балалар жасында амлодипинмен емнің ұзақ мерзімді тиімділігі жүрек-қантамырлар ауруларының және ересектер жасында өлім-жітімнің төмендеуі тұрғысынан да анықталмаған.

## **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңірілуі*

Емдік дозаларда ішке қабылдағаннан кейін амлодипин жақсы сіңеді, 6-12 сағаттан кейін қандағы ең жоғары концентрацияға жетеді. Абсолютті биожетімділігі 64-80% құрайды. Тамақтану амлодипиннің биожетімділігіне әсер етпейді.

*Таралуы*

Таралу көлемі шамамен 21 л/кг тең. Айналымдағы амлодипиннің шамамен 97,5% қан плазмасының ақуыздарымен байланысады.

*Биотрансформациясы және элиминациясы*

Қан плазмасынан жартылай шығарылуының соңғы кезеңі ( $T_{1/2}$ ) шамамен 35-50 сағатты құрайды, бұл препаратты тәулігіне бір рет тағайындауға сәйкес келеді. Амлодипин белсенді емес метаболиттер түзе отырып, бауырда метаболизденеді.

Бастапқы препараттың 10% және метаболиттердің 60% несеппен шығарылады.

*Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы*

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде амлодипинді қолдануға қатысты қолда бар клиникалық деректер шектеулі. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин клиренсінің төмендеуі орын алады, бұл жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруына және АUC шамамен 40-60% -ға ұлғаюына әкеледі.

*Егде жастағы пациенттер*

Қан плазмасындағы амлодипиннің ең жоғары концентрациясына қол жеткізу уақыты егде және жас пациенттерде ұқсас. Егде жастағы пациенттерде амлодипин клиренсі төмендеу үрдісіне ие, бұл АUC және жартылай шығарылу кезеңінің ұлғаюына әкеледі. Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде АUC және жартылай шығарылу кезеңінің ұлғаюы зерттелетін пациенттердің жас топтары үшін күтілетін мәндерге сәйкес келді.

*Балалар мен жасөспірімдер жасындағы пациенттер*

Балаларда, әдетте, пероральді қабылдау кезінде (CL/F) клиренсі ер адамдар үшін 22,5 және 27,4 л/сағ, ал әйелдер үшін тиісінше 16,4 және 21,3 л/сағ құрайды. Пациенттер арасындағы әсердің жоғары индивидуальды өзгергіштігі байқалды. 6 жасқа дейінгі балалардан алынған мәліметтер шектеулі.

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

#### *Репродуктивті токсикология*

Егеукұйрықтар мен тышқандарда амлодипиннің репродуктивті функцияға әсеріне зерттеулер препаратты мг/кг есебінен адамға ұсынылатын ең жоғары дозадан шамамен 50 есе артық дозада пайдаланған кезде босану күнінің кешігуін, босану ұзақтығының ұзаруын және ұрпақтардың өмір сүруінің төмендеуін көрсеткен.

#### *Репродуктивті функцияның бұзылуы*

Тәулігіне 10 мг/кг дейінгі дозада амлодипин қабылдаған егеукұйрықтардың репродуктивті функциясына әсері (еркектер — 64 күн, ұрғашылар — жұптасудан 14 күн бұрын). (адам үшін ұсынылған ең жоғары дозадан 8 есе\* жоғары, ол мг/м<sup>2</sup> есебінен 10 мг құрайды) анықталған жоқ. Еркектер 30 күн ішінде амлодипин бесилатын қабылдаған егеукұйрықтардағы тағы бір зерттеуде адам үшін клиникалық дозамен салыстырғанда мг/кг мөлшерінде қан плазмасындағы фолликуланы ынталандыратын гормон мен тестостерон деңгейінің төмендеуі, сондай-ақ шәует тығыздығының төмендеуі, жетілген сперматидтер мен Сертоли жасушаларының саны анықталды.

#### *Канцерогенез және мутагенез*

Тәулігіне 0,5, 1,25 және 2,5 мг/кг дозалау деңгейін қамтамасыз ететін концентрацияларда 2 жыл бойы тамақпен амлодипин қабылдаған егеукұйрықтар мен тышқандарда препараттың канцерогендік белгілері анықталған жоқ. Ең жоғары доза (тышқандарда — адам үшін ұсынылатын ең жоғары клиникалық дозаға сәйкес келетін, мг/м<sup>2</sup> есебімен 10 мг, ал егеукұйрықтарда — осы клиникалық дозадан екі есе\* асып кеткен) тышқандар үшін ең жоғары көтерілетін дозаға жақын болды, бірақ егеукұйрықтар үшін емес. Мутагенезді зерттеуде дәрілік препарат геномға да, хромосомалық деңгейге де мутагендік әсер еткен жоқ.

\* Дене салмағы 50 кг болатын пациент үшін есептеулерге сәйкес.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

Микрокристалды целлюлоза  
Кальций гидрофосфат дигидраты  
Натрий крахмалы гликолаты А типі  
Магний стеараты

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысы жоқ.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтық шаралары**

25°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

10 таблеткадан поливинилхлоридті/поливинилдихлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Қалған барлық дәрілік препаратты және қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль

5 Basel St, 4951033, Петах Тиква

Тел: 972-3-9267267

Факс: 972-3-9267267

e-mail: [info@tevapharm.com](mailto:info@tevapharm.com)

**7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдары мына мекенжайға жолданады:

«ратиофарм Казахстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби даңғ. 17/1,

Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6 қабат. Телефон: (727)3251615; e-mail: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com);

веб сайт: [www.kaz.teva](http://www.kaz.teva).

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

-

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

Бірінші тіркеу күні: 22.12.2021

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні:

**10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) ресми сайтынан көруге болады