

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
20__ ж. «_____» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Валсартан/Амлодипин – Тева, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 80 мг/5 мг, 160 мг/5 мг және 160 мг/10 мг

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Амлодипин (амлодипин бесилаты түрінде), валсартан

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: амлодипин (амлодипин бесилаты түрінде), 5 мг
валсартан, 80 мг (80 мг/5 мг доза үшін)
амлодипин (амлодипин бесилаты түрінде), 5 мг
валсартан, 160 мг (160 мг/5 мг доза үшін)
амлодипин (амлодипин бесилаты түрінде), 10 мг
валсартан, 160 мг (160 мг/10 мг доза үшін)

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «1» және екінші жағында «LD» таңбасы бар дөңгелек, екі беті дөңес таблеткалар (80 мг/5 мг доза үшін).

Сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «2» және екінші жағында «LD» таңбасы бар сопақша, екі беті дөңес таблеткалар (160 мг/5 мг доза үшін).

Ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «3» және екінші жағында «LD» таңбасы бар сопақша, екі беті дөңес таблеткалар (160 мг/10 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Артериялық гипертензияны емдеу.

Валсартан/Амлодипин – Тева артериялық қысымын (АҚ) амлодипинмен немесе валсартанмен монотерапияның көмегімен тиісті түрде бақылау мүмкін болмаған ересек пациенттерде қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Валсартан/Амлодипин – Тева препаратының ұсынылатын дозасы - тәулігіне бір таблетка.

80 мг/5 мг Валсартан/Амлодипин – Тева АҚ монотерапия режимінде 5 мг амлодипин немесе 80 мг валсартан көмегімен тиісті түрде бақылау мүмкін емес пациенттерде қолданылуы мүмкін.

160 мг/5 мг Валсартан/Амлодипин – Тева АҚ монотерапия режимінде 5 мг амлодипин немесе 160 мг валсартан көмегімен тиісті түрде бақылау мүмкін емес пациенттерде қолданылуы мүмкін.

160 мг/10 мг Валсартан/Амлодипин – Тева АД монотерапия режимінде 10 мг амлодипин немесе 160 мг валсартан көмегімен не 160 мг/5 мг дозада Валсартан/Амлодипин – Тева препаратының көмегімен тиісті түрде бақылау мүмкін емес пациенттерде қолданылуы мүмкін.

Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын тамақпен немесе аш қарынға қабылдауға болады.

Екі компоненттің әрқайсысының дозасын жеке титрлеу (мысалы, амлодипин және валсартан) біріктірілген дозаның біріктіріліміне ауысу алдында ұсынылады. Клиникалық сәйкестікте монотерапиядан бекітілген біріктірілімге тікелей ауысу қарастырылуы мүмкін.

Ыңғайлы болу үшін жеке таблетка/капсула түріндегі амлодипинмен және валсартанмен ем алатын пациенттер белсенді компоненттердің бірдей дозалары бар Валсартан/Амлодипин – Тева препаратымен емге ауыстырылуы мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Дәрілік препаратты егде жастағы (65 және одан жоғары жастағы) адамдарда қолданған кезде сақ болу қажет. Критерийлерді қанағаттандыратын гипертензиясы бар егде пациенттерді (4.1 бөлімді қараңыз) амлодипинге немесе Валсартан/Амлодипин – Тева ауыстыру кезінде монотерапия режимінде амлодипиннің немесе тиісінше амлодипин компонентінің ең төмен рұқсат етілген дозасын пайдалану қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Валсартан/Амлодипин – Тева бауыр функциясы ауыр бұзылған пациенттерге қарсы көрсетілген (4.3 бөлімді қараңыз).

Бауыр аурулары немесе өт жолдарының обструктивті аурулары бар пациенттерге Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын тағайындау кезінде сақ болу керек (4.4 бөлімді қараңыз). Холестаз белгілері жоқ бауырдың әлсіз немесе орташа айқын жеткіліксіздігі бар пациенттерде валсартанның ең жоғары ұсынылатын дозасы 80 мг аспауы тиіс. Ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде амлодипинді дозалау жөніндегі нұсқаулар жоқ. Критерийлерді қанағаттандыратын гипертензиясы бар (4.1 бөлімді қараңыз) және бауыр функциясы бұзылған пациенттерді амлодипинге немесе Валсартан/Амлодипин – Тева ауыстыру кезінде монотерапия немесе амлодипин компоненті режимінде амлодипиннің ең төмен рұқсат етілген дозасын пайдалану қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттерде клиникалық деректер жоқ. Бүйрек функциясы жеңіл және орташа бұзылған науқастарда препараттың дозасын түзету қажет емес. Бүйрек функциясы орташа бұзылған пациенттерде қандағы калий мен креатинин деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Қолдану тәсілі

Пероральді.

Валсартан/Амлодипин – Тева аз мөлшерде сумен ішу ұсынылады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші заттарға, сондай-ақ дигидропиридиннің басқа туындыларына немесе 6.1 бөлімде тізілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- ауыр дәрежедегі бауыр функциясының бұзылуы, билиарлы цирроз және холестаз
- Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын қант диабеті бар пациенттерде немесе бүйрек функциясы бұзылған (ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м²) пациенттерде құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану (4.5 және 5.1 бөлімдерді қараңыз)
- жүктіліктің екінші және үшінші триместрлері (4.4 және 4.6 бөлімдерді қараңыз)
- ауыр гипотензия
- шок (кардиогенді шокты қоса)
- сол жақ қарыншаның шығару жолындағы қан ағымының обструкциясы (гипертониялық обструктивті кардиомиопатия немесе айқын аорта стенозы)
- жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақсыз жүрек жеткіліксіздігі

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Гипертониялық кризі бар пациенттерде амлодипиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

Жүктілік

Ангиотензин II (АРАII) рецепторларының антагонистері жүктілік кезінде қарсы көрсетілген. АРАII емін жалғастыру қажет болатын жағдайлардан басқа, жүктілікті жоспарлап жүрген пациенттерді жүктілік кезінде қолдануға арналған қауіпсіздік бейіні тексерілген альтернативті гипертензияға қарсы препараттарға ауыстыру қажет. АРАII препараттарымен емдеуді жүктілік басталғаннан кейін бірден тоқтату керек, қажет болғанда альтернативті терапия тағайындалады (4.3 және 4.6 бөлімдерді қараңыз).

Натрий және/немесе жасушааралық сұйықтық деңгейі төмендеген пациенттер

Плацебо-бақыланатын зерттеулерде асқынбаған гипертензиясы бар, амлодипин + валсартан препаратын қабылдаған пациенттердің 0,4%-ында айқын гипотензия байқалды. Ангиотензин-рецепторлардың блокаторларын қабылдайтын ренин-ангиотензин жүйесі белсендірілген (құрамында натрий және/немесе көлемі төмен және диуретиктердің жоғары дозаларын алатын) пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензия дамуы мүмкін. Валсартан/Амлодипин – Тева препаратымен емдеуді бастар алдында осы жағдайға түзету жүргізген немесе терапияны мұқият медициналық бақылаумен бастаған жөн.

Артериялық гипотензия дамыған жағдайда пациентті, қажет болса натрий хлориді ерітіндісінің вена ішіне инфузиясын жүргізу керек. АҚ тұрақтанғаннан кейін емдеуді жалғастыруға болады.

Гиперкалиемия

Калий препараттарын, калий сақтайтын диуретиктерді, құрамында калий бар дәрілік заттарды немесе калий деңгейін жоғарылататын басқа да препараттарды (гепарин және т.б.) бір мезгілде тағайындағанда, қандағы калий деңгейіне сақ болу және бақылау керек.

Бүйрек артериясының стенозы

Бүйрек артериясының бір жақты немесе екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек стенозы бар пациенттерде гипертензияны емдеу үшін Валсартан/Амлодипин – Тева сақтықпен қолдану керек, өйткені оларда қан мочевинасы мен сарысу креатинині жоғарылауы мүмкін.

Бүйрек трансплантациясы

Жақында бүйрек трансплантациясын өткерген пациенттерде Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын қауіпсіз қолдану тәжірибесі жоқ.

Бауыр жеткіліксіздігі

Валсартан негізінен, өтпен өзгермеген күйде шығарылады. Амлодипиннің жартылай шығарылу кезеңі ұзарады және бауыр функциясы бұзылған пациенттерде АУС көрсеткіші жоғары; дозалау бойынша нұсқаулар анықталмаған. Бауырдың жеңіл немесе орташа аурулары немесе өт жолдарының обструктивті аурулары бар пациенттерге Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын тағайындау кезінде сақ болу керек.

Холестаз белгілері жоқ бауырдың әлсіз немесе орташа айқын жеткіліксіздігі бар пациенттерде валсартанның ең жоғары ұсынылатын дозасы 80 мг аспауы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылулары (ШСЖ > 30 мл/мин/1,73 м²) бар науқастарда препараттың дозасын түзету қажет емес. Бүйрек функциясы орташа бұзылған пациенттерде қандағы калий мен креатинин деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттерді ангиотензин II антагонисі валсартанмен емдеуге болмайды, өйткені олардың ренин-ангиотензин жүйесі бастапқы аурумен зақымдалған.

Ангионевроздық ісіну

Валсартан қабылдайтын пациенттерде тыныс алу жолдарының және/немесе беттің, еріннің, жұтқыншақтың және/немесе тілдің ісінуіне әкелетін көмейдің және дауыс саңылауының ісінуін қамтитын ангионевроздық ісіну туралы хабарлар бар. Осы пациенттердің кейбіреулерінде анамнезде басқа препараттарды, оның ішінде АӨФ тежегіштеріне қолдану аясында ангионевроздық ісінудің дамуына нұсқау бар. Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын ангионевроздық ісіну дамидытын пациенттерде дереу тоқтату керек және препаратты қайта тағайындамау керек.

Жүрек жеткіліксіздігі / Инфаркттен кейінгі жағдай

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің тежелуінің салдарынан сезімтал адамдарда бүйрек функциясының өзгеруі туралы хабарланды. Бүйрек функциясы негізінен ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің белсенділігіне тәуелді жүрек-қантамыр функциясы ауыр бұзылған пациенттерде АӨФ тежегіштерімен немесе ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен емдеу олигурияны және/немесе үдемелі азотемияны немесе сирек жағдайларда жедел бүйрек жеткіліксіздігін тудыруы мүмкін. Валсартанды қолдану аясында ұқсас нәтижелер туралы хабарланды. Жүрек жеткіліксіздігі немесе инфаркттен кейінгі жағдайы бар пациенттердің жағдайын бағалау әрқашан бүйрек функциясының жағдайын бағалауды қамтуы тиіс.

Ұзақ, плацебо-бақыланатын зерттеуде (PRAISE-2) ишемиялық емес сипаттағы ауыр жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша III және IV ФК) бар пациенттерде амлодипинді қолдану плацебоға қарағанда жүрек жеткіліксіздігінің нашарлау жиілігінде сенімді айырмашылықтың болмауына қарамастан өкпе ісінуінің даму жиілігінің артуымен астасқан.

Амлодипинді қоса, кальций өзекшелерінің блокаторлары жүрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс, себебі жүрек-қантамыр оқиғаларының даму қаупін және өлімді арттыруы мүмкін.

Аорта және митральді клапан стенозы

Басқа вазодилататорларды қолданғандағыдай ауыр емес аорталық немесе митральді стенозы бар пациенттерде ерекше сақтық танытуы қажет.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы (РААЖ)

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискирен рецепторларының блокаторларын бір мезгілде қолдану гипотонияның, гиперкалиемияның даму және бүйрек

функциясының төмендеуі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қаупін арттыратыны туралы деректер бар. Сондықтан АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискирен рецепторларының блокаторларын біріктіріп қолдану жолымен РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

Егер қосарлы блокадамен емдеу өте қажет деп саналса, онда бұл тек маманның бақылауымен орын алуы және бүйрек функциясын, электролиттерді және артериялық қысымды жиі қадағаланып отыруы тиіс. АӨФ тежегіштері және ангиотензин II рецепторларының блокаторлары диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде бір мезгілде қолданылмауы тиіс.

Амлодипин + валсартан біріктірілімінің әсері тек гипертензиясы бар пациенттер тобында зерттелген.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Осы біріктірілімге тән басқа препараттармен өзара әрекеттесуі

Дәрілік заттар арасындағы өзара әрекеттесу бойынша зерттеулер амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің және басқа дәрілік препараттармен жүргізілген жоқ.

Бір мезгілде қолдану кезінде нені ескеру керек

Басқа гипертензияға қарсы дәрілер

Жиі қолданылатын гипертензияға қарсы дәрілер (мысалы, альфа-блокаторлар, диуретиктер) және гипотензиялық жағымсыз әсерлердің дамуына әкелуі мүмкін өзге де дәрілік препараттар (мысалы, трициклді антидепрессанттар, қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясын емдеуге арналған альфа-блокаторлар) осы біріктірілімнің гипертензияға қарсы әсерін күшейтуі мүмкін.

Амлодипинді қолданумен байланысты өзара әрекеттесулер

Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды

Грейпфрут және грейпфрут шырыны

Амлодипинді грейпфрут немесе грейпфрут шырынымен қолдану ұсынылмайды, өйткені кейбір пациенттерде амлодипиннің биоэквиваленттілігі артуы мүмкін, бұл АҚ төмендеуі әсерінің ұлғаюына әкеледі.

Бір мезгілде қолданған кезде сақ болу қажет

СҮРЗА4 тежегіштері

Амлодипинді және күшті немесе орташа СҮРЗА4 тежегіштерін (протеаза тежегіштері, азольді фунгицидтер, макролидтер, мысалы, эритромицин немесе кларитромицин, верапамил немесе дилтиазем) бір мезгілде қолданғанда амлодипин әсерінің айтарлықтай артуы мүмкін. Егде жастағы пациенттерде фармакокинетикадағы бұл өзгерістердің анағұрлым айқын клиникалық мәні бар. Сонымен, медициналық бақылау және дозаны түзету қажет.

СҮРЗА4 индукторлары (құрысуға қарсы препараттар (мысалы, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифамицин, құрамында шілтер жапырақты шайқурай бар өсімдік препараттары)

Белгілі СҮРЗА4 индукторларын бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгеруі мүмкін. Сонымен, СҮРЗА4 күшті тежегіштерін (мысалы, рифампицин, құрамында шілтер жапырақты шайқурай бар өсімдік препараттары) бір мезгілде қолдану кезінде және одан кейін АҚ бақылау және препараттың дозасын реттеу қажет.

Симвастатин

10 мг дозада амлодипинді және 80 мг дозада симвастатинді бір мезгілде қайта қолдану симвастатинмен монотерапия кезінде симвастатинмен салыстырғанда симвастатиннің экспозициясын 77% арттырады. Амлодипин алатын пациенттерге симвастатинді тәулігіне 20 мг аспайтын дозада қолдану ұсынылады.

Дантролен (в/і енгізу)

Жануарларға жүргізілген эксперименттерде верапамилді ішке қабылдағаннан және дантроленді в/і енгізгеннен кейін қарыншалар фибрилляциясы және гиперкалиемиамен астасқан жүрек-қантамыр жеткіліксіздігі жағдайлары байқалды. Гиперкалиемианың даму қаупін ескере отырып, қатерлі гипертермияның дамуына бейім пациенттерде және қатерлі гипертермияны емдеу кезінде БКК, оның ішінде амлодипинді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

Бір мезгілде қолдану кезінде нені ескеру керек

Басқа дәрілер

Клиникалық өзара әрекеттесуді зерттеу барысында амлодипин аторвастатин, дигоксин, варфарин немесе циклоспорин фармакокинетикасына әсер еткен жоқ.

Валсартанды қолданумен байланысты өзара әрекеттесулер

Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды

Литий

Литий мен ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерін немесе валсартанды қоса, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін бір мезгілде қолдану кезінде қан сарысуындағы литий концентрациясының қайтымды жоғарылауы және уыттылығы туралы хабарланды. Сонымен, қан сарысуындағы литий деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады. Диуретиктер мен Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын бір мезгілде қолданғанда литийдің уытты әсер ету қаупі артуы мүмкін.

Калий жинақтаушы диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар тағамдық қоспалар және қан сарысуындағы калий мөлшерін арттыратын басқа заттар

Валсартанды калий құрамына әсер ететін препараттармен бір мезгілде қолдану қажет болғанда қан плазмасындағы калий мөлшерін бақылау ұсынылады.

Бір мезгілде қолданған кезде сақ болу қажет

ҚҚСД, оның ішінде ЦОГ-2 селективті тежегіштері, тәулігіне 3 г астам дозада ацетилсалицил қышқылы және басқа селективті емес ҚҚСД

Ангиотензин II және ҚҚСД рецепторларының антагонистерін бір мезгілде қолданғанда гипотензиялық әсердің бәсеңдеуі мүмкін. Сондай-ақ, бүйрек функциясының бұзылу қаупінің жоғарылауы және қан плазмасындағы калий мөлшерінің жоғарылауы мүмкін. Терапияның басында бүйрек функциясын бағалау, сондай-ақ су-электролит теңгерімінің бұзылуын түзету ұсынылады.

Қармау транспортерінің (рифампицин, циклоспорин) немесе ағып шығу транспортерінің (ритонавир) тежегіштері

Адамның бауыр тіндерін *in vitro* зерттеу нәтижелері валсартан OATP1B1 бауырды қармау транспортерінің субстраты және MRP2 бауырды ағып шығу транспортерінің субстраты болып табылатындығын көрсетеді. Қармау транспортерінің тежегіштерін (рифампицин, циклоспорин) немесе эффлюкстік транспортерді (ритонавир) бір мезгілде тағайындағанда валсартанның жүйелі әсері ұлғаюы мүмкін.

Ангиотензин II рецепторларының антагонистерін, АӨФ тежегіштерін немесе алискиренді қолданғанда РААЖ қосарлы блокадасы

Клиникалық зерттеу нәтижелеріне сәйкес, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін, АӨФ тежегіштерін немесе алискирен қолданған кезде РААЖ қосарлы блокадасы монотерапия режимінде РААЖ-ға әсер ететін препараттарды пайдаланумен салыстырғанда артериялық гипотензия, гиперкалиемиа, бүйрек функциясының бұзылуы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) жағдайларының туындау жиілігінің ұлғаюына әкеледі (4.3, 4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз)

Өзгелері

Валсартанмен монотерапия кезінде мынадай дәрілік заттармен клиникалық маңызды өзара әрекеттесудің болмағаны анықталды: циметидинмен, варфаринмен, фуросемидпен, дигоксинмен, атенололмен, индометацинмен, ГХТЗ, амлодипинмен, глибенкламидпен.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Амлодипин

Амлодипиннің жүктілік кезіндегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Жануарларға жүргізілген эксперименттерде препаратты жоғары дозаларда енгізген кезде репродуктивті уыттылық белгілері байқалмаған (5.3 бөлімді қараңыз). Жүктілік кезінде қолдану қауіпсіз альтернативті препарат болмаған жағдайда және аурудың өзі ана мен эмбрионға үлкен қауіп төндірсе ғана ұсынылады.

Валсартан

Жүктіліктің бірінші триместрінде ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімді қараңыз). Ангиотензин II рецепторларының антагонисттерін қолдану жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қарсы көрсетілген (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштеріне әсер еткеннен кейін тератогенді қауіп туралы эпидемиологиялық деректер түпкілікті болған жоқ; алайда қауіптің аздап жоғарылауын жоққа шығаруға болмайды. Ангиотензин II рецепторларының тежегіштерін қолдану кезінде қауіп туралы бақыланатын эпидемиологиялық деректердің болмауына қарамастан, ұқсас қауіптер осы препараттар класы үшін болуы мүмкін. АРАІІ емін жалғастыру қажет болатын жағдайлардан басқа, жүктілікті жоспарлап жүрген пациенттерді жүктілік кезінде қолдануға арналған қауіпсіздік бейіні тексерілген альтернативті гипертензияға қарсы препараттарға ауыстыру қажет. Жүктілік басталған кезде АРАІІ емдеуді дереу тоқтату керек және қажет болғанда альтернативті терапия басталуы керек.

Екінші және үшінші триместрдегі АРАІІ-нің әсері фетоуыттылықты (бүйрек функциясының төмендеуі, қағанақ суының аздығы, бассүйек сүйектенуінің баяулауы) және неонатальді уыттылықты (бүйрек жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия) тудыратыны белгілі (5.3 бөлімді қараңыз).

Жүктіліктің екінші триместрінен АРАІІ қолданғанда УДЗ орындау және бүйрек пен бассүйек функциясын тексеру ұсынылады.

Аналары АРАІІ қабылдаған сәбилер гипотонияға қатысты бақылануы тиіс (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Емшек емізу

Амлодипин адамның емшек сүтімен шығарылады. Сәби алған аналық дозаның пайызы 3-7%, максимум 15% шегінде ауытқиды. Амлодипиннің сәбилерге әсері белгісіз. Емшек емізу кезінде Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын қолдану туралы ақпарат жоқ. Сонымен, емшек емізу кезінде Валсартан/Амлодипин – Тева емес, қауіпсіздік бейіндері ең жақсы альтернативті емдеу құралдарын қолдану, әсіресе жаңа туған немесе шала туылған нәрестені тамақтандыру кезінде ұсынылады.

Фертильділік

Амлодипин + валсартан біріктірілімдері қолдану аясында фертильділікке әсер етуді бағалауға клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

Валсартан

Валсартан тәулігіне 200 мг/кг-ға дейін қабылдаған кезде еркек немесе ұрғашы егеуқұйрықтарының репродуктивті потенциалына жағымсыз әсер етпеді. Бұл доза мг/м² есептеу кезінде адамда ұсынылатын ең жоғары дозадан 6 есе артық (дене салмағы 60 кг пациентте тәулігіне 320 мг дозада ішке қабылданатын препарат).

Амлодипин

Кальций өзекшелерінің блокаторларын алған кейбір пациенттерде сперматозоидтардың басында қайтымды биохимиялық өзгерістер байқалды. Амлодипиннің фертильділікке әсері туралы клиникалық деректер жеткіліксіз. Егеуқұйрықтардағы зерттеулердің

бірінде еркектерінің фертильділігі тарапынан жағымсыз реакциялар анықталды (5.3 бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Көлік құралдарын басқару немесе қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу кезінде Валсартан/Амлодипин – Тева препаратын қабылдаған пациенттерде бас айналуы немесе әлсіздік туындау мүмкіндігін ескеру керек.

Амлодипин көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне қалыпты әсер етеді. Егер пациенттер амлодипинді қолданған кезде бас айналуын, бас ауыруын, шаршауды немесе жүрек айнуын сезінсе, олардың реакциясы бұзылуы мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу

Амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің қауіпсіздігін 5175 пациенттің қатысуымен бес бақыланатын клиникалық зерттеулерде бағалады, олардың 2613-і валсартанды амлодипинмен біріктіріп алды. Жиі байқалған немесе елеулі немесе ауыр жағымсыз реакциялар: назофарингит, тұмау, аса жоғары сезімталдық, бас ауыруы, естен тану, ортостаздық гипотензия, ісіну, жұмсақ тіндердің ісінуі, беттің ісінуі, шеткері ісіну, қатты қажу, беттің қызаруы, астения және ысыну.

Жағымсыз әсерлердің тізімі

Жағымсыз реакциялар мынадай диапазондар мен белгілеулерді пайдалана отырып, жиілік бойынша жіктелді: 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 ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$); белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Жүйелік-ағзалық класс	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		амлодипин + валсартан біріктірілімдері	Амлодипин	Валсартан
Инфекциялар мен инвазиялар	Назофарингит	Жиі	—	—
	Тұмау	Жиі	—	—
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Гемоглобин мен гематокрит деңгейінің төмендеуі	—	—	Белгісіз
	Лейкопения	—	Өте сирек	—
	Нейтропения	—	—	Белгісіз
	Тромбоцитопения, кейде пурпурамен	—	Өте сирек	Белгісіз
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық	Сирек	Өте сирек	Белгісіз
Метаболизм және тамақтану бұзылыстары	Анорексия	Жиі емес	—	—
	Гиперкальциемия	Жиі емес	—	—
	Гипергликемия	—	Өте сирек	—
	Гиперлипидемия	Жиі емес	—	—
	Гиперурикемия	Жиі емес	—	—
	Гипокалиемия	Жиі	—	—
	Гипонатриемия	Жиі емес	—	—
Психикалық бұзылулар	Депрессия	—	Жиі емес	—
	Үрей	Сирек	—	—

	Ұйқысыздық / ұйқының бұзылуы	—	Жиі емес	—
	Көңіл-күйдің өзгеруі	—	Жиі емес	—
	Сананың шатасуы	—	Сирек	—
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Қимыл қозғалыс үйлесімінің бұзылуы	Жиі емес	—	—
	Бас айналу	Жиі емес	Жиі	—
	Постуральді бас айналу	Жиі емес	—	—
	Дисгевзия	—	Жиі емес	—
	Экстрапирамидалық симптомдар	—	Белгісіз	—
	Бас ауыруы	Жиі	Жиі	—
	Гипертония	—	Өте сирек	—
	Парестезиялар	Жиі емес	Жиі емес	—
	Шеткері нейропатия, нейропатия	—	Өте сирек	—
	Ұйқышылдық	Жиі емес	Жиі	—
	Естен тану	—	Жиі емес	—
	Тремор	—	Жиі емес	—
	Гипестезия	—	Жиі емес	—
Көру ағзасы тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Сирек	Жиі емес	—
	Көру өткірлігінің төмендеуі	Жиі емес	Жиі емес	—
Есту ағзасы және лабиринт тарапынан бұзылулар	Құлақтың шыңылдауы	Сирек	Жиі емес	—
	Вертиго	Жиі емес	—	Жиі емес
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек қағуын сезіну	Жиі емес	Жиі	—
	Естен тану	Сирек	—	—
	Тахикардия	Жиі емес	—	—
	Аритмиялар (оның ішінде брадикардия, қарыншалық тахикардия, жүрекшелер фибрилляциясы)	—	Өте сирек	—
	Миокард инфарктісі	—	Өте сирек	—
Қантамыр тарапынан бұзылулар	Қан кернеулері	—	Жиі	—
	Гипотензия	Сирек	Жиі емес	—
	Ортостаздық гипотензия	Жиі емес	—	—
	Васкулит	—	Өте сирек	Белгісіз
Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жөтел	Жиі емес	Өте сирек	Жиі емес
	Ентігу	—	Жиі емес	—
	Фаринголарингеальді аймақтағы ауырсыну	Жиі емес	—	—
	Ринит	—	Жиі емес	—
Асқазан-ішек бұзылыстары	Іштегі жайсыздық, эпигастриядағы ауырсыну	Жиі емес	Жиі	Жиі емес
	Дефекация ырғағының өзгеруі	—	Жиі емес	—
	Іш қату	Жиі емес	—	—

	Диарея	Жиі емес	Жиі емес	—
	Ауыздың құрғауы	Жиі емес	Жиі емес	—
	Диспепсия	—	Жиі емес	—
	Гастрит	—	Өте сирек	—
	Қызыл иек гиперплазиясы	—	Өте сирек	—
	Жүрек айнуы	Жиі емес	Жиі	—
	Панкреатит	—	Өте сирек	—
	Құсу	—	Жиі емес	—
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Қандағы билирубин деңгейінің жоғарылауын қоса, бауыр сынамаларының аномалиялық мәндері	—	Өте сирек*	Белгісіз
	Гепатит	—	Өте сирек	—
	Бауыршілік холестаза, сарғаю	—	Өте сирек	—
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция	—	Жиі емес	—
	Ангioneвроздық ісіну	—	Өте сирек	Белгісіз
	Буллезді дерматит	—	—	Белгісіз
	Эритема	Жиі емес	—	—
	Мультиформалы эритема	—	Өте сирек	—
	Экзантема	Сирек	Жиі емес	—
	Гипергидроз	Сирек	Жиі емес	—
	Фотосезімталдық реакциясы	—	Жиі емес	—
	Қышыну	Сирек	Жиі емес	Белгісіз
	Пурпура	—	Жиі емес	—
	Бөртпе	Жиі емес	Жиі емес	Белгісіз
	Тері түсінің өзгеруі	—	Жиі емес	—
	Есекжем және бөртпенің басқа түрлері	—	Өте сирек	—
	Эксфолиативті дерматит	—	Өте сирек	—
	Стивенс-Джонсон синдромы	—	Өте сирек	—
Квинке ісінуі	—	Өте сирек	—	
Уытты эпидермальді некролиз	—	Белгісіз	—	
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Артралгия	Жиі емес	Жиі емес	—
	Арқаның ауыруы	Жиі емес	Жиі емес	—
	Буынның ісінуі	Жиі емес	—	—
	Бұлшықет түйілуі	Сирек	Жиі емес	—
	Миалгия	—	Жиі емес	Белгісіз
	Білек буынының ісінуі	—	Жиі	—
Ауырлық сезімі	Сирек	—	—	
Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар	Қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы	—	—	Белгісіз
	Несеп шығару бұзылыстары	—	Жиі емес	—
	Ноктурия	—	Жиі емес	—
	Полиакиурия	Сирек	Жиі емес	—
	Полиурия	Сирек	—	—
	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының бұзылуы	—	—	Белгісіз
Ұрпақ өрбіту	Импотенция	—	Жиі емес	—

жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Сирек	—	—
	Гинекомастия	—	Жиі емес	—
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы реакциялар	Астения	Жиі	Жиі емес	—
	Жайсыздық, дімкәстік	—	Жиі емес	—
	Қажу	Жиі	Жиі	Жиі емес
	Беттің ісінуі	Жиі	—	—
	Гиперемия, кернеулер	Жиі	—	—
	Жүрекке байланысты емес кеудедегі ауырсыну	—	Жиі емес	—
	Эдема	Жиі	Жиі	—
	Шеткері ісіну	Жиі	—	—
	Ауырсыну	—	Жиі емес	—
Зертханалық және құрал-аспаптық деректер	Қандағы калий деңгейінің жоғарылауы	—	—	Белгісіз
	Салмақтың ұлғаюы	—	Жиі емес	—
	Салмақтың төмендеуі	—	Жиі емес	—

* Негізінен холестазабен байланысты.

Біріктірілім бойынша қосымша ақпарат

Амлодипин/валсартан біріктірілімін алған пациенттерде амлодипиннің белгілі жағымсыз әсері жалпы амлодипинді жеке қолдану аясына қарағанда төмен жиілікпен байқалды. Салыстырмалы жасырын бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізу барысында дозаны ескере отырып, шеткері ісінудің мынадай жиілігі байқалды:

Шеткері ісінуі бар пациенттердің пайызы		Валсартан (мг)				
		0	40	80	160	320
Амлодипин (мг)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	T/E	T/E	9,0	9,5

Дозалардың барлық аралығында біркелкі бөлінген шеткері ісінудің орташа жиілігі амлодипин/валсартан біріктірілімі үшін 5,1% құрады.

Препараттың компоненттері туралы қосымша ақпарат

Препарат компоненттерінің бірін (амлодипин немесе валсартан) қолдану кезінде бұрын байқалған жағымсыз реакциялар, егер олар клиникалық зерттеулер жүргізу барысында немесе постмаркетингтік кезеңде байқалмаса да, амлодипин + валсартан біріктірілімдерін қолдану кезінде де туындауы мүмкін.

Амлодипин

Жиі Ұйқышылдық, бас айналуы, жүрек қағуы, іш ауыруы, жүрек айнуы, жіліншік ісінуі.

Жиі емес Ұйқысыздық, көңіл-күйдің өзгеруі (мазасыздықты қоса), депрессия, тремор, дисгевзия, естен тану, гипестезия, көрудің бұзылуы (диплопияны қоса), құлақтың шыңылдауы, гипотензия, енгізу, ринит, құсу, диспепсия, алопеция, пурпура, тері түсінің өзгеруі, гипергидроз, қышу, бөртпе, миалгия, бұлшықет құрысуы, ауырсыну, несеп шығарудың бұзылуы, жиі несеп шығару, импотенция, гинекомастия,

кеуде қуысының ауыруы, жалпы әлсіздік, дене салмағының жоғарылауы немесе төмендеуі.

Сирек

Сананың шатасуы.

Өте сирек

Лейкопения, тромбоцитопения, аллергиялық реакциялар, гипергликемия, гипертония, шеткері нейропатия, миокард инфарктісі, аритмия (брадикардияны, қарыншалық тахикардияны және жүрекше фибрилляциясын қоса), васкулит, панкреатит, гастрит, қызыл иек гиперплазиясы, гепатит, сарғаю, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы*, ангионевроздық ісіну, мультиформалы эритема, есекжем, эксфолиативтік дерматит, Стивенс-Джонсон синдромы, Квинке ісінуі, фотосенсибилизация.

Белгісіз

Уытты эпидермальді некролиз

* Негізінен холестазабен байланысты.

Экстрапирамидалық синдромның жекелеген жағдайлары байқалды.

Валсартан

Белгісіз Гемоглобин деңгейінің төмендеуі, гематокрит, нейтропения, тромбоцитопения төмендеуі, қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауы, бауыр сынамалары мәнінің, оның ішінде қан сарысуындағы билирубин концентрациясының жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының бұзылуы, қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, ангионевроздық ісіну, миалгия, васкулит, аса жоғары сезімталдық реакциялары, оның ішінде сарысу құю ауруы.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

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 РМҚ

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары

Валсартан/Амлодипин – Тева үшін артық дозалану жағдайлары туралы деректер жоқ. Валсартанмен артық дозалану кезінде АҚ айқын төмендеуі және бас айнарудың дамуын күтуге болады. Амлодипиннің артық дозалануы шамадан тыс шеткері вазодилатацияға және ықтимал рефлекторлық тахикардияға әкелуі мүмкін. Сондай-ақ өліммен аяқталатын шоктың дамуына дейін ақ айқын және ұзақ төмендеуі туралы хабарланды. Валсартан/Амлодипин – Тева үшін артық дозалану жағдайлары туралы деректер жоқ. Валсартанмен артық дозалану кезінде АҚ айқын төмендеуі және бас айнарудың дамуын күтуге болады. Амлодипиннің артық дозалануы шамадан тыс шеткері вазодилатацияға және ықтимал рефлекторлық тахикардияға әкелуі мүмкін. Сондай-ақ өліммен аяқталатын шоктың дамуына дейін ақ айқын және ұзақ төмендеуі туралы хабарланды.

Амлодипиннің артық дозалануы нәтижесінде кардиогенді емес өкпе ісінуінің дамуы сирек хабарланған, ол кешіктірілген басталуымен (қабылдағаннан кейін 24-48 сағаттан кейін) көрінуі мүмкін және жасанды желдетуді қажет етеді. Кардиогенді емес өкпе ісінуінің дамуына ықпал ететін факторлар перфузия мен жүрек шығуын қолдау үшін ерте реанимациялық шаралар (сұйықтықтың шамадан тыс жүктелуін қоса) болуы мүмкін.

Емі

Егер препарат жақында қабылданса, құсу немесе асқазанды шаю тиімді болуы мүмкін. Белсендірілген көмірді дені сау еріктілерде бірден немесе амлодипинді қабылдағаннан кейін екі сағатқа дейінгі мерзімде қолдану амлодипин сіңірілуінің айқын төмендеуімен қатар жүрді. Валсартан/Амлодипин – Тева артық дозалануы аясында АҚ айқын төмендеуі туындаған жағдайда науқасты аяғын көтеріп жатқызып, жүрек пен тыныс алу жүйесінің қызметін, айналымдағы қан көлемін (АҚК) және бөлінетін несеп мөлшерін тұрақты бақылауды қоса, жүрек-қан тамыр жүйесінің қызметін демеу жөнінде белсенді шаралар қабылдау керек. Қарсы көрсетілімдер болмаған кезде тамырлардың қалыпты тонусын сақтау үшін вазопрессорлық препараттарды қолдануға болады. Кальций глюконатын кальций өзекшелері блокадасының әсерін жою үшін вена ішіне енгізуге болады.

Валсартан мен амлодипинді шығаруға арналған гемодиализдің тиімділігі күмәнді.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин II антагонистері, біріктірілімдері. Ангиотензин II антагонистері және кальций өзекшелерінің блокаторлары. Валсартан және амлодипин.

АТХ коды: C09DB01

Валсартан/Амлодипин – Тева құрамында эссенциальді гипертензиясы бар пациенттерде бір-бірін толықтыратын бақылау механизмі бар екі белсенді зат бар: амлодипин кальций антагонистері класына, валсартан —ангиотензин II (АРА II) рецепторлары антагонистері класына жатады. Осы компоненттердің біріктірілімі өзара толықтыратын гипотензиялық әсерге ие, бұл оларды жеке-жеке қолданумен салыстырғанда анағұрлым айқын төмендеуіне әкеледі.

Амлодипин/валсартан

Амлодипин мен валсартанның біріктірілімі дозалардың емдік диапазонында аддитивті дозаға тәуелді АҚ төмендетеді. Амлодипин + валсартан біріктірілімінің бір дозасын қабылдаған кезде гипотензиялық әсер 24 сағат бойы сақталады.

Плацебо-бақыланатын зерттеулер

Артериялық гипертензиясы бар 1400-ден астам пациент күніне бір рет екі плацебо-бақыланатын зерттеулерде амлодипин + валсартан біріктірілімдерін қолданды. Зерттеуде жеңіл немесе орташа дәрежедегі асқынбаған эссенциальді гипертензиясы бар пациенттерді зерттеді (отырған жағдайдағы орташа диастолалық қысым ≥ 95 және < 110 мм с.б.). Жүрек-қан тамыр бұзылуының жоғары қаупі бар пациенттер шығарылды: жүрек жеткіліксіздігі, 1 типті қант диабеті және нашар бақыланатын 2 типті қант диабеті, миокард инфарктісі немесе соңғы жылдағы инсульт.

Монотерапияға жасауысыз пациенттердің қатысуымен белсенді бақыланатын зерттеулер

Мульти-орталықты, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, белсенді бақыланатын зерттеуде параллельді топтарда 160 мг дозада валсартан монотерапиясының көмегімен артериялық қысымы тиісті түрде бақыланбаған пациенттерде, атап айтқанда 10 мг/160 мг амлодипин/валсартан алған пациенттердің 75%-ында және 160 мг валсартан алған пациенттердің 53%-ымен салыстырғанда 5 мг/160 мг амлодипин/валсартан алған пациенттердің 62%-ында артериялық қысымды қалпына келуі (< 90 мм с.б. диастолалық қысым орнатылғанға дейін) анықталған. 10 мг және 5 мг амлодипин қосу тек 160 мг валсартан қолданған пациенттермен салыстырғанда систолалық/диастолалық қысымның тиісінше 6,0/4,8 мм с.б. және 3,9/2,9 мм с.б. қосымша төмендеуіне әкелді.

Мульти-орталықты, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, белсенді бақыланатын зерттеуде параллельді топтарда 10 мг дозада амлодипин монотерапиясының көмегімен артериялық қысымы тиісті түрде бақыланбаған пациенттерде, атап айтқанда 10 мг/160 мг амлодипин/валсартан алған пациенттердің 78%-ында және 10 мг валсартан алған пациенттердің 67%-ымен салыстырғанда артериялық қысымды қалпына келуі (<90 мм с.б. диастолалық қысым орнатылғанға дейін) анықталған. 160 мг валсартан қосу тек 10 мг амлодипин қолданған пациенттермен салыстырғанда систолалық/диастолалық қысымның 2,9/2,1 мм с.б. қосымша төмендеуіне әкелді.

Амлодипин + валсартан біріктірілімдері отырған қалыптағы орташа диастолалық қысымы ≥ 110 мм с.б. және <120 мм с.б. эссенциальді гипертензиясы бар 130 пациенттің қатысуымен белсенді бақыланатын зерттеуде де зерттелді. Бұл зерттеуде (АҚ бастапқы деңгейі 171/113 мм с.б.) 5 мг/160 мг-ден 10 мг/160 мг-ға дейінгі амлодипин + валсартан біріктірілімдерін дозалау схемасы 10 мг/12,5 мг-ден 20 мг/12,5 мг дейінгі лизиноприл/гидрохлоротиазидті дозалау схемасын қолдану кезіндегі 32/28 мм с.б. салыстырғанда отырған қалыпта артериялық қысымды 36/29 мм с.б. төмендетті. Екі ұзақ мерзімді зерттеулерде амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің әсері бір жылдан астам уақытқа созылатындығы дәлелденді. Амлодипин + валсартан біріктірілімдерін кенеттен тоқтату артериялық қысымның тез жоғарылауына әкелмеді. амлодипин + валсартан біріктірілімдері қолдану кезінде жасы, жынысы, нәсілі және дене салмағының индексі (≥ 30 кг/м², <30 кг/м²) клиникалық жауапқа әсер етпеді.

Амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің әсері тек гипертензиясы бар пациенттер тобында зерттелген. Жүрек жеткіліксіздігі бар және инфаркттен кейінгі кезеңде валсартанға зерттеулер жүргізілді. Амлодипинге созылмалы тұрақты стенокардия, вазоспастикалық стенокардия және ангиографиялық тұрғыдан расталған жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Амлодипин

Валсартан/Амлодипин – Тева құрамындағы Амлодипин кальций иондарының жүрек пен қан тамырларының тегіс бұлшықеттеріне жарғақша арқылы енуін тежейді. Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсер ету механизмі тамырлардың тегіс бұлшықеттеріне тікелей релаксациялық әсер етеді, бұл шеткері қан тамырларының кедергісінің төмендеуіне және артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі. Эксперименттік деректер амлодипиннің дигидропиридинді және гидропиридинді емес байланыс орындары арқылы байланысатындығын растайды. Жүрек бұлшықетіндегі және тамырлардың тегіс бұлшықеттеріндегі жиырылу процестері жасушадан тыс кальцийдің жасушаларға спецификалық иондық өзекшелер арқылы өтуіне байланысты. Гипертензиясы бар пациенттерге емдік дозаларды енгізгеннен кейін амлодипин вазодилатацияны тудырады, бұл жатқан және тұрған қалыпта артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі. Артериялық қысымның мұндай төмендеуі ұзақ дозалау кезінде жүрек жиырылу жылдамдығының немесе плазмадағы катехоламиндер деңгейінің елеулі өзгеруімен қатар жүрмейді.

Әсер жас және егде жастағы пациенттерде плазмадағы концентрациямен өзара байланысты.

Артериялық гипертензиясы және бүйректің қалыпты функциясы бар пациенттерде амлодипин емдік дозаларда бүйрек тамырларының резистенттілігінің төмендеуіне және шумақтық сүзіліс жылдамдығының және сүзілу фракциясын немесе протеинурияны өзгертпестен тиімді бүйректің плазма ағысының жоғарылауына әкеледі.

Кальций өзекшелерінің басқа блокаторлары сияқты, амлодипинмен емделген қарыншалар функциясы қалыпты пациенттерде тыныштық кезінде және жүктеме кезінде (немесе жүру кезінде) жүрек функциясының гемодинамикасын өлшеу жалпы dP/dt-ге немесе соңғы диастолалық қысымға немесе сол жақ қарыншаның көлеміне айтарлықтай әсер етпестен жүрек индексінің шамалы жоғарылауын көрсетті.

Гемодинамикалық зерттеулерде амлодипин сау жануарлар мен адамдарда емдік дозаларда қолданғанда, тіпті бета-блокаторлармен бірге адамдарға енгізгенде де теріс инотропты әсерін көрсеткен жоқ.

Амлодипин сау жануарларда немесе адамдарда синус-жүрекшелік түйіннің немесе жүрекше-қарыншалық өткізгіштіктің функциясын өзгертпейді. Артериялық гипертензиясы немесе стенокардиясы бар пациенттерде амлодипинді бета-блокаторлармен біріктіріп қолданған клиникалық зерттеулерде электрокардиограмма көрсеткіштерінің өзгерістері байқалған жоқ.

Гипертензиясы бар пациенттерде қолдану

«Жүрек ұстамасының алдын алу үшін гипертензияға қарсы және гиполипидемиялық терапияны зерттеу» [Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial] (ALLHAT) атты рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, аурушандық пен өлімді зерттеу терапияның жаңа әдістерін салыстыру мақсатында жүргізілді: амлодипинді тәулігіне 2,5–10 мг дозада қолдану (кальций өзекшелерінің блокаторы) немесе жеңіл және орташа артериялық гипертензия кезінде тәулігіне 12,5–25 мг дозада хлорталидонның тиазидті диуретигін қолданумен салыстырғанда емнің бірінші желісі ретінде лизиноприлді 10–40 мг дозада қолдану (АӨФ тежегіші).

Жалпы алғанда, 55 немесе одан жоғары жастағы артериялық гипертензиясы бар 33357 пациент рандомизацияланды, одан кейін қатысушыларды орта есеппен 4.9 жыл бойы бақылайды. Пациенттерде анамнезіндегі миокард инфарктісін немесе инсультті (зерттеуге қосқанға дейін > 6 ай) немесе атеросклероз белгілері бар жүрек-қантамыр жүйесінің басқа ауруын құжаттық растауды (барлығы 51,5%), 2 типті қант диабеті (36,1%), тығыздығы жоғары липопротеин холестеринінің концентрациясы <35 мг/дл немесе <0,906 ммоль/л (11,6%) қоса, жүректің ишемиялық ауруының кем дегенде бір қосымша қауіп факторы болған, оған электрокардиография немесе эхокардиография арқылы диагноз қойылған (20,9%), зерттеуге енгізілген сәттегі темекі шегу (21,9%).

Бастапқы соңғы нүкте жүректің ишемиялық ауруы немесе өлімге әкелмейтін миокард инфарктісі жағдайларының біріктірілімі болды. Амлодипинмен және хлорталидонмен емдеуді салыстыру кезінде бастапқы соңғы нүктеде елеулі айырмашылықтар байқалған жоқ: қауіптер қатынасы (ҚҚ) 0,98, 95% СА (0,90–1,07), $p = 0,65$ құрады. Екіншілік соңғы нүктелер арасында жүрек жеткіліксіздігінің даму жағдайларының саны (жүрек-қантамыр жүйесіне әсер етудің композиттік соңғы нүктесінің компоненті) хлорталидонды қолдану тобымен салыстырғанда амлодипинді қолдану тобында едәуір көп болды (7,7%-бен салыстырғанда 10,2%, ҚҚ = 1,38, 95% СА (1,25–1,52), $p < 0,001$). Алайда амлодипин мен хлорталидонды қолдану топтары арасында барлық себептер бойынша өлім көрсеткіші бойынша елеулі айырмашылықтар байқалмады, ҚҚ = 0,96, 95% СА [0,89–1,02], $p = 0,20$.

Валсартан

Валсартан - ішке қабылдауға арналған ангиотензин II рецепторларының белсенді, күшті және спецификалық антагонисі. Ол ангиотензин II әсеріне жауап беретін AT_1 қосалқы типінің рецепторларына таңдамалы түрде әсер етеді. Қан плазмасындағы ангиотензин II деңгейінің жоғарылауы валсартанмен AT_1 рецепторларының блокадасына байланысты бос AT_2 рецепторларын көтермелеуі мүмкін, бұл AT_1 рецепторларының әсерін теңестіреді. Валсартанның AT_1 рецепторларына қатысты агонистің ішінара белсенділігі жоқ және AT_1 рецепторларына қарағанда AT_2 рецепторларымен әлдеқайда көп (шамамен 20000 есе) байланысты.

Валсартан ангиотензин I-ны ангиотензин II-ге айналдыратын және брадикининді бұзатын кининаза II деп аталатын АӨФ-ті тежемейді. АӨФ-ке және брадикинин белсенділігінің немесе Р субстанциясының потенциалдануына әсер етпейтіндіктен, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қолдану, әдетте, жөтелмен қатар жүрмейді. Валсартанды АӨФ тежегішімен салыстырған клиникалық зерттеулерде АӨФ тежегішін қабылдаған пациенттерге қарағанда валсартан алған пациенттерде құрғақ

жөтелдің даму жиілігі едәуір төмен болды ($p < 0,05$) (тиісінше 7,9%-бен салыстырғанда 2,6%). АӨФ тежегішімен емдеу аясында құрғақ жөтел дамыған пациенттерде валсартанмен емдеу кезінде бұл асқыну 19,5% жағдайда, ал тиазидті диуретикпен емдеу кезінде - 19,0% жағдайда, ал АӨФ тежегішімен ем қабылдаған науқастар тобында жөтел 68,5% жағдайда ($p < 0,05$) байқалған. Валсартан өзара әрекеттеспейді және жүрек-қантамыр жүйесінің функцияларын реттеуде маңызды рөл атқаратын басқа гормондардың рецепторларын немесе иондық өзекшелерді бөгемейді.

Препаратты артериялық гипертензиясы бар пациенттерге тағайындау пульс жиілігіне әсер етпестен артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі.

Препараттың бір реттік дозасын ішке тағайындағаннан кейін науқастардың көпшілігінде гипертензияға қарсы әсері 2 сағат шегінде байқалады, ал АҚ барынша төмендеуіне 4-6 сағат шегінде қол жеткізіледі. Гипертензияға қарсы әсер бір реттік дозаны қабылдағаннан кейін 24 сағаттан артық сақталады. Препаратты тұрақты қолданған кезде ең жоғары емдік әсерге әдетте 2-4 апта ішінде қол жеткізіледі және ұзақ емдеу барысында қол жеткізілген деңгейде сақталады. Валсартанды кенеттен тоқтату артериялық гипертензияны қалпына келтіруге немесе басқа да жағымсыз клиникалық құбылыстарға әкеп соқтырмайды.

Басқалары: ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы (РААЖ)

Екі үлкен рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерде (ONTARGET – телмисартанды монотерапия түрінде және рамиприлмен біріктіріп қолданғанда соңғы нүктелерді анықтау бойынша жалғастырылатын зерттеу [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] және Va NEPHRON-d - Ардагерлер істері министрлігі демеушілігімен қант диабетіндегі нефропатияны зерттеу [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) АӨФ және БРА тежегішінің біріктірілімін қолдануды зерттеді.

ONTARGET зерттеуі жүрек-қантамыр немесе цереброваскулярлық ауруы бар немесе анамнезінде нысана-ағзалардың зақымданғаны расталған 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен жүргізілді. VA NEPHRON-D зерттеуі 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілді. Бұл зерттеулер бүйрек және/немесе жүрек-қантамыр нәтижелері мен өлім жағдайына айтарлықтай оң әсерін көрсеткен жоқ, ал монотерапиямен салыстырғанда гиперкалиемия, бүйректің жедел зақымдануы және/немесе гипотония қаупінің жоғарылауы байқалды. Осындай фармакодинамикалық қасиеттерін ескере отырып, бұл нәтижелер басқа АӨФ және АРА тежегіштері үшін де маңызды.

Сонымен, АӨФ тежегіштері мен ангиотензин рецепторларының блокаторлары диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде бір мезгілде қолданылмауы тиіс (4.4 бөлімді қараңыз).

ALTITUDE (2 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда алискиренді қолдану кезінде жүрек-қантамыр және бүйрек ауруларының соңғы нүктелерін анықтау бойынша зерттеулер [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) - 2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек ауруы, жүрек-қантамыр аурулары немесе екеуінің біріктірілімі бар пациенттерде АӨФ немесе АРА тежегішімен стандартты емге алискиренді қосудың басымдықтарын анықтауға бағытталған зерттеу. Зерттеу емдеу асқынуларының туындау қаупінің жоғарылауына байланысты ерте кезеңде тоқтатылды. Жүрек-қантамыр патологиясы мен инсульт себебінен болатын өлім плацебо тобына қарағанда алискиренді қолдану тобында сан жағынан жиі болды, бұл ретте алискиренді қолдану тобында плацебо тобымен салыстырғанда жағымсыз құбылыстардың және күрделі жағымсыз құбылыстардың (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) дамуы туралы жиі хабарланды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Дозаға тәуелділігі

Амлодипин мен валсартан фармакокинетиканың дозаға тәуелділігін көрсетеді.

Амлодипин/валсартан

Амлодипин + валсартан біріктірілімдерін ішке қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы валсартан мен амлодипиннің ең жоғары деңгейіне тиісінше 3 және 6-8 сағаттан кейін жетеді. Амлодипин + валсартан біріктірілімдерінің сіңу жылдамдығы мен дәрежесі жекелеген таблеткалар түрінде тағайындау кезінде валсартан мен амлодипиннің биожетімділігіне баламалы.

Амлодипин

Абсорбциясы: монотерапия режимінде амлодипиннің емдік дозаларын ішке қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы амлодипиннің ең жоғары деңгейіне 6-12 сағаттан соң жетеді. Абсолютті биожетімділік 64%-80% диапазонында ауытқиды. Ас қабылдау амлодипиннің биожетімділігіне ықпалын тигізбейді.

Таралуы: Таралу көлемі - 21 л/кг. Амлодипиннің *in vitro* зерттеулерінде айналымдағы препараттың шамамен 97,5% плазма ақуыздарымен байланысатыны дәлелденген.

Биотрансформациясы: Амлодипин белсенді емес метаболиттерге дейін бауырда қарқынды (шамамен 90%) метаболизденеді.

Элиминация: Амлодипинді плазмадан шығару екі фазалы, жартылай шығарылу кезеңі шамамен 30-50 сағатты құрайды. Плазмадағы тепе-теңдік деңгейіне 7-8 күн бойы тұрақты енгізгеннен кейін қол жеткізіледі. Бастапқы амлодипиннің он пайызы және амлодипин метаболиттерінің 60%-ы несеппен шығарылады.

Валсартан

Абсорбциясы: валсартанды ішке қабылдағаннан кейін плазмадағы валсартан концентрациясының шыңы 2-4 сағат ішінде жетеді. Орташа биожетімділігі — 23%. Тамақ валсартанның фармакологиялық белсенділігін (AUC көмегімен бағаланады) шамамен 40%-ға, ал плазмадағы концентрацияның шыңы (C_{max}) 50%-ға төмендетеді, дегенмен қабылдағаннан кейін 8 сағаттан соң плазмадағы валсартанның концентрациясы препаратты аш қарынға қабылдаған пациенттер тобында және препаратты тамақтан кейін қабылдаған пациенттер тобында бірдей болады. AUC төмендеуі терапиялық әсердің клиникалық маңызды төмендеуімен қатар жүрмейді, сондықтан валсартанды тамақтануға тәуелсіз қабылдауға болады.

Таралуы: вена ішіне енгізгеннен кейін валсартанның тепе-тең таралу көлемі шамамен 17 л құрайды, бұл валсартанның тіндерге қарқынды таралмайтындығын көрсетеді. Валсартан плазма ақуыздарымен (94-97%), негізінен сарысулық альбуминмен тығыз байланысады.

Биотрансформациясы: Валсартан айтарлықтай трансформацияланбайды, өйткені дозаның тек 20%-ы метаболиттерге өтеді. Плазмада төмен концентрацияларда (валсартанның AUC 10% кем) гидроксиметаболит сәйкестендірілген. Бұл метаболит фармакологиялық тұрғыдан белсенді емес.

Элиминациясы: Валсартан ыдыраудың мультиэкспоненциальді кинетикасын көрсетеді ($t_{1/2\alpha} < 1$ сағат және $t_{1/2\beta}$ шамамен 9 сағат). Валсартан негізінен өзгермеген күйде нәжіспен (дозаның шамамен 83%) және несеппен (дозаның шамамен 13%) шығарылады. Вена ішіне енгізгеннен кейін плазмадағы валсартан клиренсі шамамен 2 л/сағ, ал оның ренальді клиренсі шамамен 0,62 л/сағ (жалпы клиренстің шамамен 30%) құрайды. Валсартанның жартылай шығарылу кезеңі - 6 сағат.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар (18 жасқа толмаған)

Балаларда фармакокинетикалық деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер (65 жас және одан жоғары)

Жас және егде пациенттерде қан плазмасында амлодипиннің ең жоғары концентрациясына жеткенге дейін бірдей уақыт белгіленеді. Егде пациенттерде амлодипин клиренсі төмендейді, қисық астындағы ауданды (AUC) және жартылай шығарылу кезеңін ұлғайтады. Валсартанның AUC жүйесінің орташа мәні жас

адамдарға қарағанда егде жастағы адамдарда 70% жоғары. Сонымен, дозаны арттырған кезде абай болу керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы амлодипин фармакокинетикасына айтарлықтай әсер етпейді. Күтілгендей, бүйрек клиренсі жалпы клиренстің тек 30%-ын құрайтын препарат үшін бүйрек функциясы мен валсартанның жүйелі экспозициясы арасындағы өзара байланыс байқалған жоқ.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде амлодипинді қолдану бойынша клиникалық деректер өте шектеулі. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде AUC шамамен 40-60% артуымен амлодипин клиренсінің төмендегені байқалады. Орташа алғанда, ауырлық дәрежесі бауырдың жеңіл және орташа созылмалы аурулары бар пациенттерде валсартанның экспозициясы (AUC көрсеткіші бойынша анықталған) ересек еріктілерге қарағанда екі есе жоғары (жасына, жынысына және дене салмағына қарай топтастырылған). Препаратты бауыр ауруы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек (4.2 бөлімді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Амлодипин/валсартан

Жануарларға жүргізілген эксперименттер барысында ықтимал клиникалық мәні бар мынадай жағымсыз реакциялар байқалған: еркек егеуқұйрықтарда 160 мг валсартан және 10 мг амлодипин клиникалық дозаларынан шамамен 1,9 есе (валсартан) және 2,6 есе (амлодипин) әсер еткен кезде безді асқазанның қабынуының гистопатологиялық белгілері байқалған. Еркектері мен ұрғашыларына анағұрлым жоғары әсер еткенде асқазан шырышты қабығының жаралары мен эрозиясы байқалды. Ұқсас өзгерістер валсартан монотерапия тобында да байқалды (әсері 160 мг валсартанның клиникалық дозасынан 8,5–11,0 есе артық).

Валсартанның (160 мг) және амлодипиннің (10 мг) клиникалық дозасынан 8-13 есе (валсартан) және 7-8 есе (амлодипин) артық әсер еткенде бүйрек өзекшелері эпителийі базофилиясының/гиалинизацияның, дилатацияның және несеп цилиндрлерінің жоғары жиілігі мен ауырлық дәрежесі, сондай-ақ интерстициальді лимфоциттердің қабынуы және артериолярлық гипертрофия туралы хабарланды. Осындай өзгерістер валсартан монотерапия тобында да байқалды (әсері 160 мг валсартанның клиникалық дозасынан 8,5–11,0 есе артық).

Егеуқұйрықтарда эмбриофетальді дамуды зерттеу барысында кеңейтілген несепарлардың, көкіректің дамымаған сегменттерінің және алдыңғы табанның осификацияланбаған фалангаларының әсер ету кезінде, валсартанның (160 мг) және амлодипиннің (10 мг) клиникалық дозаларынан шамамен 12 есе (валсартан) және 10 есе (амлодипин) жоғары жиілігі байқалды. Кеңейтілген несепарлар валсартанмен монотерапия тобында да анықталды (әсері 160 мг валсартанның клиникалық дозасынан 12 есе артық). Бұл зерттеуде аналық уыттылықтың орташа белгілері (дене салмағының орташа төмендеуі) байқалды. Дамуға байқалатын әсерлерді тудырмайтын доза 3 есе (валсартан) және 4 есе (амлодипин) клиникалық әсерден асып түсті (AUC ескере отырып).

Жекелеген компоненттер үшін мутагенділік, кластогенділік немесе канцерогенділік белгілері байқалмады.

Амлодипин

Репродуктивті токсикология

Егеуқұйрықтар мен тышқандардағы репродуктивтік функцияны зерттеуде туудың кейінге қалдырылған күні, туу ұзақтығының артуы және препаратты мг/кг-ға есептегенде адамдарда ұсынылатын ең жоғары дозадан 50 есе асатын дозаларда енгізген кезде ұрпақтардың өміршеңдігінің төмендеуі анықталды.

Фертильділіктің бұзылуы

Тәулігіне 10 мг/кг дейінгі дозаларда (мг/м² шаққанда 10 мг адамда ұсынылатын ең жоғары дозадан 8 есе* асатын) амлодипин (еркектерде 64 күн бұрын және аналықтарда шағылысудан 14 күн бұрын) енгізілген егеуқұйрықтардың фертильділігіне әсер еткен жоқ. Еркек егеуқұйрықтар 30 күн ішінде амлодипин бесилаты енгізілген егеуқұйрықтарға арналған тағы бір зерттеу барысында адам үшін мг/кг-ға тең дозада қан плазмасындағы және тестостерондағы фолликулстимуляциялайтын гормон деңгейінің төмендегенін, сондай-ақ сперма тығыздығының төмендеуін және жетілген сперматидтер мен Сертоли жасушаларының санын анықтады.

Канцерогенез, мутагенез

Препаратты тәулігіне 0,5, 1,25 және 2,5 мг/кг тәуліктік дозада алуға есептелген концентрацияда екі жыл бойы амлодипин енгізілген егеуқұйрықтар мен тышқандарда канцерогендік белгілері анықталған жоқ. Ең жоғары доза (тышқандарда бірдей және егеуқұйрықтарда ұсынылған ең жоғары клиникалық дозадан екі есе жоғары* мг/м² шаққанда 10 мг) егеуқұйрықтарда емес, тышқандарда ең жоғары көтерілетін дозаға жақындады.

Мутагенділікті зерттеуде препаратты қолданумен байланысты гендерге немесе хромосомаларға әсер ету анықталған жоқ.

* Пациенттің салмағын ескере отырып (50 кг)

Валсартан

Клиникаға дейінгі деректер адамға қандай да бір ерекше зиянды әсер ету ықтималдығын анықтамады, бұған қауіпсіздіктің фармакологиялық параметрлерін, көп реттік дозалардың уыттылығын, геноуыттылықты, канцерогендік потенциалды, репродуктивті функция мен дамуға қатысты уыттылықты стандартты зерттеулер дәлел бола алады.

Гестация мен лактацияның соңғы күндерінде егеуқұйрықтарға аналық организм үшін уытты дозалар (күніне 600 мг/кг) енгізілгенде, өміршеңдіктің төмендеуі, салмақтың төмендеуі және ұрпақтарда постнатальді дамудың баяулауы (құлақ қалқанының жабысуы және құлақ каналының ашылуы) (4.6 бөлімді қараңыз). Егеуқұйрықтардағы бұл дозалар (тәулігіне 600 мг/кг) мг/м²-ге шаққанда адамда ұсынылатын ең жоғары дозадан шамамен 18 есе артық (дене салмағы 60 кг пациентте тәулігіне 320 мг дозада ішке қабылданатын препарат).

Қауіпсіздік бойынша клиникалық емес зерттеу барысында егеуқұйрықтарда валсартанның жоғары дозаларын (дене салмағына 200-600 мг/кг) қолдану қанның қызыл жасушалары деңгейінің төмендеуіне (эритроциттер, гемоглобин, гематокрит) және бүйрек гемодинамикасы өзгерістерінің белгілеріне (мочевинадағы азоттың шамалы жоғары деңгейі, бүйрек өзекшелерінің гиперплазиясы және еркектердегі базофилия) әкелді. Егеуқұйрықтардағы бұл дозалар (тәулігіне 200 және 600 мг/кг) мг/м²-ге шаққанда адамда ұсынылатын ең жоғары дозадан шамамен 6 және 18 есе артық (дене салмағы 60 кг пациентте тәулігіне 320 мг дозада ішке қабылданатын препарат).

Препаратты маймылдарға салыстырмалы дозаларда енгізу кезінде салыстырмалы, анағұрлым айқын болса да, көбінесе бүйректе өзгерістер нефропатияға ұласқан, оның ішінде қан мочевины мен креатинин азотының жоғары деңгейі байқалды.

Екі түрдің де бүйректегі юкстагломерулярлық жасушалардың гипертрофиясы байқалды. Барлық өзгерістер валсартанның фармакологиялық әсерінен туындаған деп есептелді, бұл, әсіресе маймылдарда ұзаққа созылған гипотензияға әкелді. Адамдарда валсартанның емдік дозаларын қолданғанда бүйректегі юкстагломерулярлық жасушалардың гипертрофиясы аса маңызды болып саналмаған сияқты.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Микрокристалды целлюлоза (101 типі)

Повидон (К 30)

Натрий кроскармеллозасы

Микрокристалды целлюлоза (102 типі)

Тальк

Магний стеараты

қабықтың құрамы:

Opadry Yellow 03B220017 – гипромеллоза (2910), титанның қостотығы (E171), темірдің сары тотығы (E172), макрогол/ПЭГ (400) (80 мг/5 мг және 160 мг/5 мг доза үшін);

Opadry White 03B28796 – гипромеллоза (2910), титанның қостотығы (E171), макрогол/ПЭГ (400) (160 мг/10 мг доза үшін).

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан ПВХ/ПВДХ/- 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 қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Утилизацияға арнайы талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.,

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив, Израиль

Тел: 972-3-9267267

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., 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№023764

ҚР-ДЗ-5№023765

ҚР-ДЗ-5№023766

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 30 Шілде 2018

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: -

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көре аласыз