

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2021 ж. «08» 04  
№ N038272, N038274, N038275  
бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Валсартан – Тева, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 40 мг  
Валсартан – Тева, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 80 мг  
Валсартан – Тева, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 160 мг

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### 2.1 Жалпы сипаттамасы

Валсартан

#### 2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - валсартан 40 мг, 80 мг немесе 160 мг

*қосымша заттар*: лактоза моногидраты тиісінше 21.11, 42.22 және 84.44, натрий  
кроскармеллозасы тиісінше 5.40, 10.80 және 21.60.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармақтан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Бір жағында сызығы, екінші жағында «V» өрнегі және ойығы бар, екі беті дөңес, сопақша пішінді, сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Ұзындығы 9 мм, ені 4.5 мм (40 мг доза үшін)

Екі жағында да сызығы, бір жағында «V» өрнегі және ойығы бар, екі беті дөңес, дөңгелек пішінді, қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Диаметрі 8 мм (80 мг доза үшін)

Бір жағында сызығы, екінші жағында «V» өрнегі және ойығы бар, екі беті дөңес, сопақша пішінді, сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар. Ұзындығы 15 мм, ені 6.5 мм (160 мг доза үшін)

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1. Қолданылуы**

*Артериялық гипертензия*

- ересек пациенттерде және 6-дан 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде артериялық гипертензияны емдеуде

*Жуық арада өткерілген миокард инфарктісі*

- симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігімен немесе жуық арада өткерілген (12 сағат-10 күн) миокард инфарктісінен кейін симптомсыз сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясымен клиникалық тұрақты ересек пациенттерді емдеуде (4.4 және 5.1 бөлімді қараңыз).

### *Жүрек жеткіліксіздігі*

- жүрек жеткіліксіздігі: егер минералокортикоидты рецепторлардың антагонистерін пайдалану мүмкін болмаса, ангиотензин-өзгертуші фермент тежегіштерін (АӨФ) көтере алмайтын клиникалық симптоматикасы бар ересек пациенттерде немесе  $\beta$ -блокаторларды көтере алмайтын пациенттерде АӨФ тежегіштеріне қосымша ем ретінде жүрек жеткіліксіздігін емдеу. (4.2, 4.4, 4.5 және 5.1 бөл.қ.).

## **4.2. Дозалану режимі және қолдану тәсілі**

### **Дозалау режимі**

#### *Артериялық гипертензия*

Валсартан-Тева препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 80 мг немесе 160 мг құрайды. Гипертензияға қарсы әсерге екі апта ішінде жетеді, ал ең жоғары әсері төрт аптадан кейін басталады. Артериялық қысымның талапқа сай төмендеуіне қол жеткізе алмайтын пациенттерге тәуліктік дозаны 160 мг дейін немесе максималды 320 мг дейін арттыруға болады.

Валсартан-Теваны артериялық қысымды төмендететін басқа препараттармен қабылдауға болады (4.3, 4.4, 4.5 және 5.1 бөл.қ.). Гидрохлортиазид сияқты диуретиктерді бір мезгілде қабылдау артериялық қысымның көбірек төмендеуіне ықпал етеді.

#### *Постинфаркттік жағдай*

Клиникалық тұрғыдан тұрақты пациенттерге миокард инфарктісінен кейін 12 сағаттан соң емдеуді бастауға болады. Тәулігіне екі рет 20 мг бастапқы дозадан кейін дозаны келесі бірнеше апта ішінде тәулігіне екі рет 40 мг, 80 мг және 160 мг дейін арттыруға болады. Бастапқы доза жартысынан бөлінген 40 мг бір таблетканы қабылдауды қамтамасыз етеді.

Ең жоғары доза тәулігіне екі рет 160 мг құрайды. Пациенттерге алдымен ем басталған сәттен бастап екі апта ішінде тәулігіне екі рет 80 мг дозадан қабылдау және пациенттің препаратты көтере алуына байланысты тәулігіне екі рет 160 мг мақсатты ең жоғары дозасына 3 ай ішінде жету ұсынылады. Гипотензия немесе бүйрек жеткіліксіздігі симптомдары туындаған жағдайда препарат дозасын азайту керек.

Валсартанды миокард инфарктісінен кейін, мысалы, тромболитиктермен, ацетилсалицил қышқылымен, бета-блокаторлармен, статиндермен және диуретиктермен емдеудің басқа түрлерімен қатар қолдануға болады. Препаратты АӨФ тежегіштерімен бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды (4.4 және 5.1 бөл.қ.).

Миокард инфарктісін өткерген пациенттерді тексерген кезде әрқашан бүйрек функциясын бағалау керек.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі*

Валсартан-Тева препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне екі рет 40 мг құрайды. Дозаны тәулігіне екі рет 80 мг-ге және 160 мг-ға дейін арттыру, пациенттің препаратты көтере алуына байланысты, ең жоғары дозаға дейін кемінде 2 апта аралықпен біртіндеп жүргізу керек. Препаратпен бірге қабылданатын диуретиктердің дозасын төмендету керек. Ең жоғары күнделікті доза бірнеше қабылдауға бөлінген 320 мг құрайды.

Валсартанды жүрек жеткіліксіздігін емдеуге арналған басқа препараттармен бір мезгілде қабылдауға болады. Алайда, АӨФ тежегішінің, валсартанның және бета-блокатордың немесе калий жинақтаушы диуретиктің үш компонентті біріктірілімін қолдану ұсынылмайды (4.4 және 5.1 бөл.қ.).

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді тексергенде бүйрек функциясын мұқият бақылау қажет

### **Пациенттердің арнайы топтары**

*Егде жастағы пациенттерді емдеу кезінде дозаны түзету талап етілмейді.*

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін (КК >10 мл/мин) дозаны түзету керек емес.*

*Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі, бауырдың билиарлық циррозы және холестазы бар пациенттерге Валсартан-Тева препаратын қабылдауға болмайды (4.3, 4.4 және 5.2 бөл.қ.). Холестазсыз бауыр жеткіліксіздігі жеңіл және орташа түрдегі пациенттерде валсартан дозасы 80 мг аспауы тиіс.*

*Педиатрияда қолдану*

#### Балалардың артериялық гипертензиясы

*Балалар мен 6 жасан 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер*

Бастапқы доза дене массасы 35 кг-ға дейінгі балалар үшін тәулігіне 1 рет 40 мг-ды және дене массасы 35 кг немесе одан астам балалар үшін тәулігіне 1 рет 80 мг-ды құрайды. Дозаны артериялық қысымның реакциясын ескере отырып түзету ұсынылады. Ең жоғары ұсынылған дозалар төмендегі кестеде көрсетілген. Анағұрлым жоғары дозаларды қолдану ұсынылмайды.

Жоғарыда келтірілгендерден төмен дозалар зерттелмеген, сондықтан қолдану үшін ұсынылмайды.

Дене массасы	Клиникалық зерттеулерде қолданылатын ең жоғары дозалар
≥18 кг <35 кг-ға дейін	80 мг
≥35 кг <80 кг-ға дейін	160 мг
≥80 кг ≤160 кг-ға дейін	320 мг

*Бүйрек функциясы бұзылған балаларда қолдану*

Валсартанды креатинин клиренсі (КК) <30 мл/мин болатын және диализдегі балаларға қолдану ұсынылмайды. КК >30 мл/мин балаларда дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясы мен қан сарысуындағы калий деңгейіне мониторинг жүргізу қажет (4.4 және 5.2 бөл.қ.).

*Бауыр функциясы бұзылған балаларда қолдану*

Ересектердегідей, Валсартан-Тева бауырдың ауыр жеткіліксіздігі, бауырдың билиарлық циррозы бар балаларға және холестазы бар пациенттерге қарсы көрсетілген (4.3, 4.4 және 5.2 бөл.қ.). Бауыр жеткіліксіздігі жеңіл және орташа балаларда Валсартан-Тев қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі. Мұндай пациенттерде валсартанның 80 мг дозасын арттырмау керек.

*Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде жүрек жеткіліксіздігін немесе жақында өткерген миокард инфарктісін емдеу үшін Валсартан-Тева препаратын қолдану қауіпсіздік жөніндегі деректердің болмауына байланысты ұсынылмайды.*

#### **Қолдану тәсілі**

Валсартан-Тева тамақтануға қарамастан, сумен ішіп, ішке қабылдайды.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- әсер етуші затқа немесе б.1 қосымша заттарының кез келгеніне, сондай-ақ соя майына және арахис майына жоғары сезімталдық
- Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі, бауырдың билиарлық циррозы және холестаз
- Қант диабеті бар және/немесе орташа және ауыр дәрежеде бүйрек функциясы бұзылған (шумақтық сүзіліс жылдамдығы (ШСЖ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) пациенттерде алискирен мен құрамында алискирен бар препараттарды бір мезгілде қолдану (4.5 және 5.1 бөл.қ.).
- Галактоземия, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы
- креатинин клиренсі <30 мл/мин бүйрек функциясының бұзылуымен 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер, сондай-ақ диализ қабылдайтын бала жасындағы пациенттер
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы, бауырдың билиарлық циррозы және холестаз бар 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

- жүрек жеткіліксіздігі бар және жуық арада миокард инфарктісін өткерген 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- Жүктіліктің екінші және үшінші триместрлері және лактация кезеңі (4.4 және 4.6 бөл.к.).
- 6 жасқа дейінгі балалар

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

##### *Гиперкалиемия*

Калий қоспаларымен, калий жинақтаушы диуретиктермен, құрамында калий бар тұз алмастырушыларымен немесе қандағы калий мөлшерінің жоғарылауын туындатуы мүмкін басқа препараттармен (мысалы, гепарин) бір мезгілде қолданғанда сақ болу және қандағы калийге жүйелі бақылау жүргізу керек.

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

КК < 10 мл/мин пациенттерде және диализдегі пациенттерде препараттың қауіпсіздігі жөніндегі деректер жоқ, сондықтан осы санаттағы пациенттерде валсартанмен емдегенде сақ болу керек. КК > 10 мл/мин бүйрек функциясы бұзылған пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес (4.2 және 5.2 бөл.к.).

##### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Холестазсыз бауыр жеткіліксіздігі жеңіл немесе орташа дәрежедегі пациенттерде препаратпен емдегенде сақ болу керек (4.2 және 5.2 бөл.к.).

##### *Натрий және/немесе айналымдағы қан көлемінің (АҚК) тапшылығы*

Организмінде натрий және/немесе АҚК айқын тапшылығы бар, мысалы, диуретиктердің жоғары дозаларын алатын науқастарда сирек жағдайларда Валсартан-Тева препаратымен емдеудің басында артериялық гипотензия туындауы мүмкін. Валсартан-Тева препаратымен емдеуді бастар алдында организмдегі натрий мөлшеріне және/немесе АҚК көлеміне, мысалы, диуретик дозасын азайту жолымен түзету жүргізу керек.

##### *Бүйрек артериясының стенозы*

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйректің бүйрек артериясының стенозы бар пациенттер үшін Валсартан-Теваны қолдану қауіпсіздігі анықталмаған.

Валсартан-Тева препаратын жалғыз бүйрек артериясының бір жақты стенозы салдарынан екіншілік дамыған реноваскулярлық гипертензиясы бар 12 пациентте қысқа курспен қолдану бүйрек гемодинамикасы көрсеткіштерінің, қан сарысуындағы креатинин концентрациясының немесе қандағы азот мочевинының (ҚАМ) елеулі өзгеруіне әкелмейді. Алайда, ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін басқа да препараттар бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде қандағы азот мочевинының деңгейін және қан сарысуындағы креатинин деңгейін арттыруы мүмкін екенін ескере отырып, валсартанмен емдеу кезінде бүйрек функциясына мерзімді мониторинг жүргізу ұсынылады.

##### *Бүйрек трансплантациясы*

Валсартан-Тева препаратын бүйрек трансплантациясын бастан өткерген пациенттерде қолдану қауіпсіздігі жөнінде деректер жоқ.

##### *Бастапқы гиперальдостеронизм*

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттер Валсартан-Тева препаратын қабылдамауы тиіс, өйткені олардың ренин-ангиотензин жүйесі іске қосылмаған.

##### *Аорта және митральді клапанның стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия*

Басқа да тамыр кеңейтетін дәрілер сияқты, Валсартанмен емдеу кезінде аорта сағасының және митральді клапанның стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия (ГОКМ) бар пациенттер үшін ерекше сақтық қажет.

##### *Жүктілік*

Ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен емдеуді жүктілік кезінде бастауға болмайды. Жүктілікті жоспарлаған пациенттерге, егер олар альтернативті емге ауыстыра отырып, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын қабылдап қойған жағдайда, гипертензияға қарсы емді қайта қарау керек. Жүктілікті жоспарлайтын пациенттерде ангиотензин II рецепторларының блокаторларын қолдану күтілетін пайдасы қауіптен басым жағдайда ғана мүмкін болады. Жүктілік басталғанда альтернативті ем тағайындай отырып, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын қабылдауды тоқтату керек (4.3 және 4.6 бөл.қ.).

#### *Жуырда бастан өткерілген миокард инфаркті*

Каптоприл мен валсартанды біріктіру ұсынылмайды, өйткені бір мезгілде қабылдағанда қосымша клиникалық басымдықтар көрсетілмеген және бұл ретте препараттарды жеке-жеке қабылдаумен салыстырғанда жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары (4.2 және 5.1 бөл.қ.). Валсартанды ерте инфаркттан кейінгі кезеңде пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек. Пациенттердің осы санатында бүйрек функциясына жүйелі түрде бақылау жүргізу қажет (4.2 бөл.қ.). Валсартанды пациенттерге миокард инфарктісінен кейінгі кезеңде тағайындау артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі, бірақ нұсқаулыққа сәйкес дозаны орындаған кезде әдетте симптоматикалық гипотензияға байланысты емдеуді тоқтату талап етілмейді (4.2 бөл.қ.).

#### *Жүрек жеткіліксіздігі*

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде АӨФ тежегіштері, бета-блокаторлар және валсартан біріктірілімі жағымсыз реакциялар қаупін арттырады, сондықтан қолдануға ұсынылмайды.

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде АӨФ тежегішімен, бета-блокатормен және валсартанмен үш рет емдеу ұсынылмайды, өйткені қосымша клиникалық басымдықтар болмаған кезде бұл біріктірілімнің жағымсыз реакциялар қаупі жоғары болды (5.1 бөл.қ.). АӨФ тежегіші, минералокортикоидты рецепторлардың антагонисті және валсартанның үштік біріктірілімі де ұсынылмайды. Бұл біріктірілімдерді қолдану маманның бақылауында болуы тиіс және бүйрек функциясы, электролиттер және қан қысымы жиі мұқият бақылануы керек.

Валсартанды жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануды бастаған кезде сақ болу керек. Пациенттердің осы санатында бүйрек функциясына жүйелі түрде бақылау жүргізу қажет (4.2 бөл.қ.). Валсартанды жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындау артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі, бірақ нұсқаулыққа сәйкес дозаны сақтаған кезде әдетте симптоматикалық гипотензияға байланысты емдеуді тоқтату талап етілмейді (4.2 бөл.қ.).

Бүйрек функциясы ренин-ангиотензин жүйесінің белсенділігіне едәуір тәуелді болуы мүмкін пациенттерде (мысалы, ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер), АӨФ тежегіштерін қабылдаған кезде олигурия және/немесе өршімелі азотемия, сондай-ақ сирек жағдайларда жедел бүйрек жеткіліксіздігі және/немесе өлім дамуы мүмкін. Валсартан ангиотензин II рецепторларының антагонисті болып табылатындықтан, пациенттердің осы тобында бүйрек функциясы бұзылуының даму мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін және ангиотензин II рецепторларының блокаторларын бірге қолдануға болмайды.

#### *Ангионевроздық ісіну*

Ангионевроздық ісіну, оның ішінде көмейдің және дауыс саңылауының ісінуі жағдайлары туралы хабарланды, бұл валсартан қабылдаған пациенттерде тыныс алу жолдарының обструкциясына және/немесе беттің, еріннің, жұтқыншақтың және/немесе тілдің ісінуіне әкеледі; осы пациенттердің кейбіреулерінде басқа дәрілік препараттарды, оның ішінде АӨФ тежегіштерін қабылдаған кезде Квинке ісінуі бұрын дамыған. Ангионевроздық ісіну дамиды пациенттің препаратты қабылдауын дереу тоқтату керек және препарат қайтадан тағайындалмауы тиіс.

### *Ренин-ангиотензин жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы*

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин рецепторларының антагонистерін (АРА) немесе алискиренді бірге пайдалану гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек жеткіліксіздігі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қаупін арттыратыны дәлелденді. Осыған байланысты, АӨФ тежегіштерін, АРА немесе алискирен бірге қолдану арқылы РААЖ қосарлы блокадасын жүргізу ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөл.к.).

Егер қосарлы блокада өте қажет деп танылса, оны тек бүйрек функциясын, электролиттерді және қан қысымын жиі бақылайтын маманның бақылауымен жүргізуге болады. АӨФ тежегіштерін және АРА диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде бірге пайдалану ұсынылмайды.

### *Балалар*

#### Бүйрек функциясының бұзылуы

КК <30 мл/мин кезінде бүйрек функциясы бұзылған 6 жастан 18 жасқа дейінгі пациенттерде, сондай-ақ гемодиализдегі пациенттерде препаратты қолдану зерттелмеген, сондықтан оны пациенттердің осы тобында қолдану ұсынылмайды. 6 жастан 18 жасқа дейінгі пациенттерде КК 30 мл/мин астам болғанда дозаны түзету қажет емес (4.2 және 5.2 бөл.к.). Валсартанды қабылдау кезінде бүйрек функциясын және қан сарысуындағы калий мөлшерін мұқият бақылау керек. Әсіресе, валсартанды жоғары температура немесе дегидратация аясында қабылдаған кезде осы сақтық шараларын орындау қажет, өйткені бұл жағдайда бүйрек функциясының бұзылуы дамуы мүмкін.

#### Бауыр функциясының бұзылуы

Ересек пациенттердегі сияқты, препаратты қолдану бауырдың ауыр бұзылуы, билиарлық цирроз және холестаза бар 6 жастан 18 жасқа дейінгі пациенттер үшін қарсы көрсетілген (4.3 және 5.2 бөл.к.). Бауыр функциясы жеңіл және орташа бұзылған пациенттерде валсартанды қолдану тәжірибесі шектеулі. Пациенттердің осы тобында 80 мг дозаны асырмау керек.

Препараттың бір дозасындағы натрийдің жалпы мөлшері 1 ммольден (23 мг) сондықтан препарат натрийден бос деп саналады.

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

#### *Ангиотензин рецепторларының блокаторларымен, АӨФт немесе алискиренмен ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (рааЖ) қосарлы блокадасы*

Клиникалық сынақ деректері ангиотензин рецепторларының блокаторларымен, АӨФ тежегіштерімен немесе алискиренмен бірге қолданғанда ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы монотерапиямен салыстырғанда гипотензия, естен тану, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) туындауының жоғары қаупімен астасатынын көрсетті (4.3, 4.4 және 5.1 бөл.к.).

#### Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды

##### *Литий*

Литийдің сарысу концентрацияларының қайтымды жоғарылауы және уыттылығы гидрохлоротиазидті қоса, АӨФ тежегіштерімен және тиазидті диуретиктермен бір мезгілде қабылдағанда тіркелген. Валсартан мен литийді бір мезгілде қабылдау туралы деректердің болмауына байланысты бұл біріктірілім ұсынылмайды. Егер көрсетілген біріктірілімді бір мезгілде қабылдау қажеттілігі туындаса, сарысулық литий деңгейіне мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады.

##### *Калий жинақтаушы диуретиктер, калий қоспалары, құрамыда калий немесе калий деңгейін арттыратын басқа заттар бар тұз алмастырушылары*

Валсартанды және плазма калийінің деңгейіне әсер ететін дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану қажет болғанда плазма калийінің деңгейіне мониторинг жасау ұсынылады.

#### Бір мезгілде қолданғанда сақтық қажет

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (ҚҚСД), оның ішінде ЦОГ-2 селективті тежегіштері, ацетилсалицил қышқылы (тәулігіне 3 г астам) және селективті ҚҚСД ҚҚСД ангиотензин II антагонистерімен бір мезгілде тағайындалғанда соңғыларының гипертензияға қарсы әсерінің әлсіреуі мүмкін. Одан өзге, бүйрек функциясының нашарлау және сарысулық калийдің ұлғаюы қаупінің жоғарылауы байқалады. Осылайша, емдеудің басында бүйрек функциясына мониторинг жүргізу және пациентті талапқа сай гидратациялау ұсынылады.

#### Тасымалдаушы-ақуыздар

In vitro зерттеу нәтижелері бойынша валсартан ОАТР1В1 / ОАТР1В3 бауырды қармау транспортерінің және MRP2 бауырды эффлюкс транспортерінің субстраты болып табылады. Бұл жаңалықтың клиникалық маңыздылығы белгісіз. Валсартанды ОАТР1В1 тасымалдаушы-ақуыз тежегіштерімен (рифампин, циклоспорин) немесе MRP2 тасымалдаушы-ақуыз тежегішімен (ритонавир) бір мезгілде қолданғанда валсартанның жүйелі экспозициясы артуы мүмкін.

#### Басқалары

Валсартанның басқа дәрілік заттармен клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттесуі байқалмаған: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенопол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

#### Балалар

Балалар мен жасөспірімдерде артериялық гипертензия көбінесе бүйрек функциясының бұзылуымен байланысты. Пациенттердің осы санатына валсартанды РААЖ әсер ететін басқа препараттармен бір мезгілде сақтықпен қабылдау ұсынылады, өйткені бұл қан сарысуындағы калий мөлшерінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Осы контингенттегі бүйрек функциясын және калийдің сарысулық деңгейін мұқият бақылау қажет.

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

#### Жүктілік

Ангиотензин II (АРА II) рецепторларының антагонистерін жүктіліктің бірінші триместрінде қолдану ұсынылмайды (4.4 бөл.к.). АРА II қолдану жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қарсы көрсетілген (4.3 және 4.4 бөл.к.).
---

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштері әсерінің тератогенді қаупін айғақтайтын эпидемиологиялық деректер сенімді болған жоқ, алайда қауіптің жоғарылауын жоққа шығаруға болмайды. Ангиотензин II (АРА II) антагонистерін қабылдау кезінде қауіп туралы эпидемиологиялық бақыланатын деректер болмаса да, препараттардың осы класы үшін осындай қауіп орын алуы мүмкін. Егер АРА II емін жалғастыру қажет деп саналса, жүктілікті жоспарлайтын пациенттерге жүктілік кезінде қауіпсіздік бейіні зерттелген гипертензияға қарсы альтернативті ем іздеу керек. Егер жүктілік диагнозы қойылса, АРА II емін дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда альтернативті ем бастау керек.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместріндегі АРА II емі адамда фетоуыттылықты (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйектің оссификациясының баяулауы) және неонатальді уыттылықты (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) тудыратыны белгілі; "Қауіпсіздік бойынша клиникаға дейінгі деректер" 5.3 бөл.к.).

Егер емдеу жүктіліктің екінші триместрінде басталса, шарананың бүйрегі мен бассүйегіне УДЗ жүргізу ұсынылады.

Аналары АРА II қабылдаған сәбилер гипотонияға қатысты бақылануы тиіс (4.3 және 4.4 бөл.к.).

#### Бала емізу

Бала емізу кезінде валсартанды қолдану ұсынылмайды, өйткені оны бала емізу кезінде пайдалануға қатысты ақпарат жоқ. Препараттың қауіпсіздік бейіндерін, әсіресе

нәрестелер мен шала туылған балаларды қоректендіру кезінде зерттеумен альтернативті емдеу ұсынылады.

#### *Фертильділік*

Валсартан тәулігіне 200 мг/кг дейінгі пероральді енгізген кезде егеуқұйрықтардың еркектерінің немесе ұрғашыларының репродуктивтік функцияларына теріс әсер еткен жоқ. Бұл доза адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан 6 есе жоғары (тәулігіне 320 мг пероральді доза және пациенттің салмағы 60 кг есебінен).

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

Валсартанның автомобиль жүргізу қабілетіне және қауіпті құрылғылармен және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықтимал әсерін анықтау бойынша арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Басқа гипертензияға қарсы дәрілерді қабылдау кезіндегідей, жылдам реакцияға жоғары назар аударуды талап ететін қызмет түрлерін жүзеге асыру кезінде препараттың бас айналуы немесе шаршау сезімін тудыру қабілеті туралы есте ұстаған жөн.

#### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

Артериялық гипертензиясы бар ересек пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулерде жағымсыз реакциялардың жалпы жиілігі плацебомен салыстырылды және валсартан фармакологиясына сәйкес келді. ЖҚ пайда болу жиілігі емдеу дозасымен немесе ұзақтығымен байланысты емес, сондай-ақ жынысымен, жасымен немесе нәсілімен байланысты болмауы көрсетілгені анықталды.

Клиникалық, постмаркетингтік және зертханалық зерттеулерде тіркелген жағымсыз реакциялар төменде ағзалар жүйесінің кластары бойынша көрсетілген.

Жағымсыз реакциялар жиілігінің сандық критерийлері және жүйелік-ағзалық жіктемеге сәйкес және олардың туындау жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялардың жіктелуі (*Жағымсыз құбылыстардың жиілігін айқындау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ға дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).*

Топтағы әрбір жиілік үшін жағымсыз реакциялар ауырлықтың кему тәртібімен орналасқан.

Пост-маркетингтік зерттеулерде және зертханалық көрсеткіштер бойынша тіркелген барлық жағымсыз реакциялар үшін жағымсыз реакциялардың қандай да бір жиілігін көрсету мүмкін емес, сондықтан мұндай реакциялар «белгісіз» жиілікпен беріледі.

Кездесу жиілігі бойынша бөлінген әрбір топ шегінде ЖҚ олардың маңыздылығын кеміту тәртібімен бөлінеді.

- Артериялық гипертензиясы бар пациенттер

<b>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Гемоглобин деңгейінің төмендеуі, гематокриттің төмендеуі, нейтропения, тромбоцитопения
<b>Иммундық жүйе тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Сарысу құю ауруын қоса, жоғары сезімталдық
<b>Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Сарысудағы калий деңгейінің жоғарылауы, гипонатриемия
<b>Есту және тепе-теңдік ағзасы тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Бас айналуы



<b>Қантамыр тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Васкулит
<b>Тыныс алу, көкірек қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Жөтел
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Іш ауыруы
<b>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Қан плазмасындағы жалпы билирубиннің жоғарылауын қоса, бауыр функциясы көрсеткіштерінің жоғарылауы
<b>Тері және тері асты шелі тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Ангионевроздық ісіну, буллездік дерматит, бөртпе, қышыну
<b>Қанқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Миалгия
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының бұзылуы, қан плазмасындағы креатинин деңгейінің жоғарылауы
<b>Жалпы бұзылыстар</b>	
Жиі емес	Шаршау

### *Балалар*

#### Артериялық гипертензия

Валсартанның гипертензияға қарсы әсері екі рандомизацияланған салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеулер (әрбір зерттеу үшін қосымша зерттеу немесе емдеу кезеңі жүргізілген) және бір ашық зерттеу барысында бағаланды. Бұл зерттеулерге 6 жастан 18 жасқа дейінгі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар (СБЖ) және онсыз 711 бала кірді, олардың ішінде 560 пациент валсартан қабылдаған. АІЖ тарапынан жекелеген бұзылуларды (іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу) және бас айналууды қоспағанда, 6 жастан 18 жасқа дейінгі балаларда және ересек пациенттерде қауіпсіздік бейіні арасында жағымсыз реакциялардың типіне, жиілігіне және ауырлығына қатысты елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ.

Валсартанмен [n = 483] монотерапия немесе валсартанды қоса, біріктірілген гипертензияға қарсы ем алған артериялық гипертензиясы бар (6-17 жас) 560 балаға біріктірілген талдау жүргізілді [n = 77]. 560 пациенттің 85-інде (15,2%) СБЖ (бастапқы ШСЖ <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) болған. Барлығы 45 (8,0%) пациент жағымсыз құбылыстарға байланысты зерттеуді тоқтатты. 111 (19,8%) пациентте жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) байқалды, олардың ең жиі бас ауыруы (5,4%), бас айналуы (2,3%) және гиперкалиемия (2,3%) болды. СБЖ бар пациенттерде гиперкалиемия (12,9%), бас ауыруы (7,1%), қандағы креатининнің жоғарылауы (5,9%) және гипотония (4,7%) ең жиі ЖДР болып табылды. БСА жоқ пациенттерде бас ауыруы (5,1%) және бас айналуы (2,7%) ең жиі ЖДР болып табылды. Валсартанмен монотерапияға қарағанда, валсартанды басқа гипертензияға қарсы препараттармен бірге қабылдаған пациенттерде ЖДР жиі байқалды.

6 жастан 16 жасқа дейінгі пациенттерді нейрокогнитивтік бағалау және дамуын бағалау валсартанмен емдегеннен кейін бір жыл ішінде клиникалық тұрғыдан маңызды теріс әсерін анықтаған жоқ.

Гиперкалиемия созылмалы бүйрек ауруы (СБА) бар 6 жастан 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде жиі байқалды.

Миокард инфарктісінен және / немесе жүрек жеткіліксіздігінен кейін пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейіні артериялық гипертензиясы бар науқастарда байқалған жалпы қауіпсіздік бейінінен өзгеше. Бұл пациенттердің негізгі ауруына байланысты болуы мүмкін. Миокард инфарктісінен кейін және / немесе жүрек жеткіліксіздігімен ересек пациенттерде кездескен жағымсыз реакциялар төменде тізілген.

- Инфаркттан кейінгі күйдегі және/немесе жүрек жеткіліксіздігіндегі жағымсыз реакциялар (тек ересек пациенттер арасында зерттелген)

<b>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Тромбоцитопения
<b>Иммундық жүйе тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Сарысу құю ауруын қоса, жоғары сезімталдық
<b>Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Гиперкалиемиа
Белгісіз	Қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауы, гипонатриемия
<b>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылу</b>	
Жиі	Бас айналуы, постуральді бас айналуы
Жиі емес	Естен тану, бас ауыруы
<b>Есту және тепе-теңдік ағзасы тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Бас айналуы
<b>Жүрек тарапынан бұзылу тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Жүрек жеткіліксіздігі
<b>Қантамыр жүйесі тарапынан бұзылу</b>	
Жиі	Гипотензия, ортостаздық гипотензия
Белгісіз	Васкулит
<b>Тыныс алу, көкірек қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Жөтел
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Жүрек айнуы, диарея
<b>Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Бауыр функциясы көрсеткіштерінің жоғарылауы
<b>Тері және тері асты шелі тарапынан бұзылу</b>	
Жиі емес	Ангиневроздық ісіну
Белгісіз	Буллездік дерматит, бөртпе, қышыну
<b>Қанқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылу</b>	
Белгісіз	Миалгия
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылу</b>	
Жиі	Бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының бұзылуы
Жиі емес	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі, қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауы
Белгісіз	Қандағы азот, мочевино деңгейінің жоғарылауы
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар</b>	
Жиі емес	Астения, қажу

## **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 ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы Қазақстан Республикасының жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК  
<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалану**

Валсартанмен артық дозалану салдарынан айқын артериялық гипотензия, сананың тежелуі, циркуляциялық коллапс және/немесе шок дамуы мүмкін.

Емдік шаралар қабылдау уақыты мен типіне, сондай-ақ симптомдардың ауырлығына байланысты; ең маңыздысы қан айналымын тұрақтандыру болып табылады.

Артериялық гипотензия кезінде пациенттің жатқызылуын және айналымдағы қан көлемінің қалыпқа келуін қамтамасыз ету керек.

Валсартанның организмнен гемодиализ жолымен шығарылуы екіталай.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин II антагонистері. Валсартан

АТХ коды С09СА03

Валсартан ангиотензин II рецепторларының пероральді селективті антагонисті болып табылады.

AT<sub>1</sub> рецепторларына таңдаулы түрде антагонистік әсер етеді. AT<sub>1</sub>-рецепторлар блокадасының салдары ангиотензин II плазмалық концентрациясының жоғарылауы болып табылады, ол AT<sub>2</sub> қосалқы типінің бұғатталмаған рецепторларын ынталандыруы мүмкін, бұл AT<sub>1</sub>-рецепторлардың әсерін реттейді. Валсартанның AT<sub>1</sub>-рецепторларға қатысты агонистік белсенділігі жоқ. Оның AT<sub>1</sub> қосалқы типінің рецепторларына тектестігі AT<sub>2</sub> қосалқы типінің рецепторларына қарағанда шамамен 20000 есе көп. Валсартан жүрек-қан тамыр жүйесінің функцияларын реттеуге қатысатын басқа гормондардың рецепторларымен немесе иондық каналдармен өзара әрекеттеспейді және оларды бөгемейді.

Валсартан ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге айналдыратын және брадикининді бұзатын кининаза II деп те аталатын ангиотензин өзгертуші ферментті (АӨФ) тежемейді. АӨФ әсерінің болмауына байланысты брадикинин мен Р субстанциясының әсері көтермеленбейді, сондықтан ангиотензин II антагонистерін қабылдағанда құрғақ жөтелдің дамуы екіталай. Валсартан АӨФ тежегішімен салыстырылған клиникалық зерттеулер құрғақ жөтелдің даму жиілігі (p <0,05) АӨФ тежегішін алған науқастармен салыстырғанда (тиісінше 7,9% - ға қарсы 2,6%) валсартан қабылдаған науқастарда дұрыс болғанын көрсетті. Клиникалық зерттеулерде анамнезінде АӨФ тежегіштерімен емдеу кезінде жөтел бар пациенттерде құрғақ жөтел валсартанға ауыстырылған пациенттердің 19,5%-ында және АӨФ тежегішін алған пациенттердің 68,5%-ымен салыстырғанда тиазидтік диуретиктер қабылдаған пациенттердің 19,0%-ында байқалды (p <0,05).

#### **Артериялық гипертензия**

Артериялық гипертензияны емдеуде валсартан жүрек жиырылу жиілігіне әсер етпей, артериялық қысымды төмендетеді.

Пациенттердің көпшілігінде препараттың бір реттік дозасын ішке қабылдағаннан кейін гипертензияға қарсы әсері 2 сағат ішінде дамиды, ал артериялық қысымның (АҚ) ең қатты төмендеуіне 4-6 сағат ішінде жетеді. Препараттың гипертензияға қарсы әсері оны

кабылдағаннан кейін 24 сағат бойы сақталады. Валсартанды қайталап тағайындағанда дозаларға қарамастан АҚ барынша төмендеуіне 2-4 аптадан соң жетеді және ұзақ емдеу барысында қол жеткізілген деңгейде сақталады. Гидрохлортиазидпен біріктірілімде артериялық қысымның едәуір қосымша төмендеуіне қол жеткізіледі.

Валсартанды күрт тоқтату «рикошеттік» гипертензиямен немесе басқа да жағымсыз клиникалық құбылыстармен астасқан жоқ. Бақылау барысында валсартанды 2 типті диабетпен және микроальбуминуриямен зардап шегетін пациенттерде қолдану нәтижесінде несеппен ақуыздың бөлінуі төмендейтіні анықталды.

MARVAL зерттеуі барысында (валсартанды қолданғанда микроальбуминурияның төмендеуі<sup>1</sup>) валсартанды (80-160 мг/тәулігіне бір рет) қолданғанда амлодипинмен (5-10 мг/тәулігіне бір рет) салыстырғанда артериялық қысымы қалыпты немесе жоғары және бүйрек функциясы сақталған (қандағы креатинин <120 мкмоль/л) микроальбуминуриядан зардап шегетін (валсартан: 58 мкг/мин; амлодипин: 55,4 мкг/мин) 2 типті қант диабеті бар 332 пациентте (орташа жасы: 58 жас, еркек жынысты 265 пациент) ақуыздың несеппен бөлінуінің (АНБ) төмендеуі бағаланды. 24 апта мерзімінде екі топта да артериялық қысымның бірдей төмендеу деңгейіне қарамастан АНБ валсартанды қолданғанда 42%-ға (-24,2 мкг/мин, 95% СА: -40,4 -19,1 дейін) және амлодипинді қолданғанда шамамен 3%-ға (-1,7 мкг/мин, 95% СА: - 5,6-14,9 дейін) төмендеді ( $p < 0,001$ ).

DROP (The Valsartan Reduction of Proteinuria<sup>2</sup>) зерттеуі барысында гипертензиясы (АҚ=150/88 мм с.б.) және 2 типті қант диабеті, альбуминуриясы (орташа=102 мкг/мин; 20-700 мкг/мин) және сақталған бүйрек функциясы (сарысудағы креатининнің орташа көрсеткіші = 80 мкмоль / л ) бар 391 пациентте АНБ төмендеуі бойынша валсартан тиімділігін зерттеу жалғасты. Пациенттер валсартанның 3 дозасының біреуін (тәулігіне бір рет 160, 320 және 640 мг) алу үшін рандомизацияланды және 30 апта бойы ем қабылдады.

Зерттеудің мақсаты артериялық гипертензия және 2 типті қант диабеті бар науқастарда АНБ төмендету үшін валсартанның оңтайлы дозасын белгілеу болды. 30 апта мерзімінде АНБ пайыздық өзгерісі валсартанды 160 мг (95% СА: 22-ден 47%-ға дейін) қолдану нәтижесінде бастапқы деңгеймен салыстырғанда 36%-ға едәуір төмендеді, валсартанды 320 мг қолданғанда төмендеу 44% (95% СА: 31-ден 54%-ға дейін) құрады. 160-320 мг валсартанды қолдану 2 типті қант диабетімен жүретін артериялық гипертензиясы бар науқастарда АНБ клиникалық тұрғыдан елеулі төмендеуін туындатты деген қорытынды жасалды.

#### Постинфарктік жағдай

VALIANT (VALsartan in Acute myocardial iNfarcTion trial<sup>3</sup>) зерттеуі жедел миокард инфарктісі, сондай-ақ іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің белгілері, симптомдары немесе рентгенологиялық көрсеткіштері және/немесе сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясы туралы деректері (эхокардиография деректері бойынша немесе қарыншалық контрастты ангиография деректері бойынша  $\leq 40\%$  радионуклидті вентрикулография кезінде немесе  $\leq 35\%$  лықсу фракциясы ретінде көрінеді) бар 14 703 пациенттің қатысуымен рандомизацияланған, бақыланатын, халықаралық көп орталықты салыстырмалы жасырын зерттеу болды. Пациенттер валсартан, каптоприл қабылдау тобында немесе екі препараттың біріктірілімін қабылдау тобында миокард инфарктісінің симптомдары анықталғаннан кейін 12 сағаттан 10 күнге дейінгі кезеңде рандомизацияланды. Емдеудің орташа ұзақтығы екі жылды құрады.

Бастапқы соңғы нүкте кез-келген себеп бойынша өлім/жалпы өлім жағдайы болды.

<sup>1</sup> Микроальбуминурияны Валсартанмен емдеу

<sup>2</sup> Валсартан қабылдаған кезде протеинурияның төмендеуі

<sup>3</sup> Жедел миокард инфарктісіне қарсы Валсартан

Миокард инфарктісін бастан өткерген пациенттер арасында жалпы өлім жағдайын төмендетудегі валсартанның тиімділігі каптоприл тиімділігіне ұқсас болды. Жалпы өлім жағдайы валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) және валсартан + каптоприл (19,3%) қабылдау топтарында бірдей болды. Валсартанды каптоприлмен біріктіріп қабылдаудың тек каптоприлді қабылдаумен салыстырғанда қосымша артықшылықтары жоқ. Сондай-ақ, валсартан мен каптоприлді емдеудің жалпы өлім көрсеткіштері мен жасына, жынысына, нәсіліне немесе негізгі аурудың негізгі еміне байланысты ешқандай айырмашылық анықталған жоқ. Валсартан сонымен қатар жүрек-қантамырдан болатын өлімге дейінгі уақытты ұзартуда, жүрек жеткіліксіздігі, миокард инфарктісі, жүрек тоқтаған жағдайда реанимация және нефатальді инсульт (қайталама біріктірілген соңғы нүкте) бойынша ауруханаға жатқызуға тиімді.

Валсартанның қауіпсіздік бейіні инфаркттен кейінгі күйдегі пациенттерде аурудың клиникалық ағымына сәйкес келеді. Бүйрек функциясына қатысты, қан сарысуындағы креатинин деңгейінің екі еселенуі валсартан қабылдау тобындағы пациенттердің 4,2%-ында, валсартан + каптоприл қабылдау тобындағы пациенттердің 4,8%-ында және каптоприл қабылдау тобындағы пациенттердің 3,4%-ында байқалды. Валсартан қабылдаған пациенттердің 1,1%-ында, валсартан + каптоприл қабылдаған пациенттердің 1,3%-ында және каптоприл қабылдаған пациенттердің 0,8%-ында бүйрек дисфункциясының әртүрлі типтеріне байланысты емді тоқтатуға тура келді. Миокард инфарктісінен кейін пациенттерге бүйрек функциясына тұрақты бағалау жүргізу қажет. Бұл ретте кез келген себептен болатын өлім деңгейінде, сондай-ақ жүрек-қантамыр аурулары салдарынан болатын өлім жиілігінде және бета-блокаторларды валсартан + каптоприл біріктірілімінде, бір ғана валсартан немесе тек каптоприл енгізу кезінде өлім жиілігінде ешқандай айырмашылық болған жоқ. Емдеуге қарамастан, пациенттердің осы тобындағы бета-блокаторлардың белгілі басымдығы осы сынақта сақталды деп болжай отырып, бета-блокаторларды қабылдаған пациенттер тобында өлім төмен болды.

#### Жүрек жеткіліксіздігі

Рандомизацияланған бақыланатын көпұлтты болған Val-HeFT клиникалық зерттеуінде <40% СҚ ЛФ-мен әдеттегі ем қабылдаған және сол жақ қарыншаның соңғы диастолалық диаметрі (СҚҚСДД) > 2,9 см/м<sup>2</sup>, NYHA<sup>4</sup> жіктемесі бойынша II (62%), III (36%) және IV (2%) класты жүрек жеткіліксіздігі бар 5 010 пациентте ауру және жалпы өлім жағдайына валсартанның плацебомен әсері салыстырылды. Негізгі емге АӨФ тежегіштері (93%), диуретиктер (86%), дигоксин (67%) және бета-блокаторлар (36%) кірді. Бақылаудың орташа ұзақтығы екі жылға жуық болды. Val-HeFT зерттеуінде Диованның орташа тәуліктік дозасы 254 мг құрады. Зерттеуде екі бастапқы соңғы нүкте анықталды: жалпы өлім жағдайы (өлімге дейінгі уақыт) және жүрек жеткіліксіздігінің салдарынан болатын өлім мен ауру (аурудың алғашқы жағдайына дейінгі уақыт) өлім, реанимацияда кенеттен қайтыс болу, жүрек жеткіліксіздігіне байланысты ауруханаға жатқызу немесе инотропты немесе вазодилаторды төрт сағат немесе одан да көп уақыт ішінде ауруханаға жатқызусыз венашілік енгізу ретінде анықталды.

Жалпы өлім жағдайы валсартан қабылдау тобында (19,7%) және плацебо қабылдау тобында (19,4%) бірдей болды (p = көрсетілмеген). Негізгі басымдығы жүрек жеткіліксіздігі себебінен алғашқы ауруханаға жатқызылғанға дейінгі уақыттың 27,5%-ға (95% СА: 17-ден 37%-ға дейін) төмендеуі (18,5%-ға қарсы 13,9%). Плацебо пайдасын көрсететін нәтижелер (өлім мен ауру валсартан тобындағы 25,4% қарсы плацебо тобында 21,9% құрады) үштік біріктірілім алған пациенттер арасында байқалды: АӨФ тежегіштері, бета-блокаторлар және валсартан.

АӨФ тежегіштерін (n = 366) алмаған пациенттердің қосалқы тобында ауру төмен болды. Бұл қосалқы топта валсартанды қабылдаған кезде жалпы өлім жағдайы плацебомен салыстырғанда 33%-ға (95% СА: -6%-дан 58%-ға дейін) (валсартанның 17,3%-ы плацебо

---

<sup>4</sup> Нью-Йорк кардиологиялық ассоциациясы

тобындағы 27,1%-бен салыстырғанда) едәуір азайды және өлім мен ауру қаупі 44%-ға (валсартанның 24,9%-ы плацебо тобындағы 42,5%-бен салыстырғанда) едәуір қысқарды. Бета-блокаторларсыз АӨФ тежегіштерін алатын пациенттерде валсартан (21,8%) және плацебо (22,5%) қабылдау тобында жалпы өлім бірдей болды ( $p =$  көрсетілмеген). Валсартанды қабылдау тобында плацебомен салыстырғанда (36,3% қарсы 31,0%) өлім жағдайы мен аурушандық қаупі 18,3%-ға (95% СА: 8%-дан 28%-ға дейін) едәуір төмендеді. Жалпы алғанда, Val-HeFT зерттеуінде валсартан қабылдаған пациенттерде NYHA жіктемесі бойынша айтарлықтай жақсаруы, сондай-ақ плацебомен қарағанда ентигу, қажу, ісіну және сырылды қоса, жүрек жеткіліксіздігінің белгілері мен симптомдарының төмендеуі болды. Валсартан алған пациенттерде плацебоға қарағанда «Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life» сауалнамасының мәліметтері бойынша өмір сапасының деңгейі жоғары болды. Валсартан қабылдайтын пациенттер арасында СҚ лықсу фракциясы плацебомен салыстырғанда соңғы нүктедегі бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда едәуір артты және СҚҚДД айтарлықтай төмендеді.

#### Өзгелері: ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

Екі ірі рандомизацияланған бақыланатын зерттеу (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) және VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен біріктірілімде АӨФ тежегіштерін пайдалануды зерттеді.

Нысана ағзалардың зақымдану белгілерімен қатар жүретін жүрек-қантамыр ауруларымен және ми тамырларының ауруларымен немесе 2 типті қант диабетімен ауыратын пациенттердің қатысуымен өткен ONTARGET зерттеуі.

VA NEPHRON-D зерттеуі 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен өткізілді.

Монотерапиямен салыстырғанда бұл зерттеулер бүйрек функциясына және/немесе жүрек-қантамыр ауруларының нәтижесіне және өлімге айтарлықтай оң әсерін көрсеткен жоқ, ал гиперкалиемия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі және/немесе гипотония қаупінің жоғарылауы байқалды. Осыған ұқсас фармакодинамикалық қасиеттеріне байланысты бұл нәтижелер басқа АӨФт және ангиотензин II рецепторларының блокаторларына да қатысы бар. Сондықтан диабеттік нефропатиясы бар науқастарда АӨФт және ангиотензин II рецепторларының блокаторлары бір мезгілде пайдаланылмауы тиіс.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetics Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) зерттеуі 2 типті қант диабеті, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде алискиреннің АӨФт стандартты еміне немесе ангиотензин II рецепторларының блокаторларына қосылуын анықтауға арналған. Зерттеу қолайсыз нәтижелердің жоғары қаупіне байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамыр ауруларынан болатын инсульт пен өлім плацебо тобына қарағанда алискирен қабылдаған пациенттер тобында жиі байқалды. Сондай-ақ, алискирен қабылдаған топта жағымсыз реакциялар (гиперкалиемия, гипотензия, бүйрек дисфункциясы) жиі байқалды.

#### Балалар

##### Артериялық гипертензия

Валсартанның гипертензияға қарсы әсері 6 жастан 18 жасқа дейінгі 561 педиатриялық пациенттің қатысуымен және 1 жастан 6 жасқа дейінгі 165 педиатриялық пациенттің қатысуымен рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын төрт клиникалық зерттеуде бағаланды. Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан болатын бұзылыстар және семіздік осы зерттеуге енгізілген балаларда гипертензияға ықтимал ықпал ететін ең көп таралған қатарлас аурулар болды.

##### Препаратты 6 жастан асқан балаларда қолданудың клиникалық тәжірибесі

6 жастан 16 жасқа дейінгі, дене салмағы  $<35$  кг АГ бар 261 педиатриялық пациент қатысқан клиникалық зерттеуде тәулігіне 10, 40 немесе 80 мг валсартан дозасымен (төмен, орташа және жоғары дозалар) таблетка алды, ал салмағы  $\geq 35$  кг пациенттер

тәулігіне 20 , 80 және 160 мг валсартан дозасымен таблетка алды (төмен, орташа және жоғары дозалар). 2 аптаның соңында валсартан систолалық және диастолалық қан қысымының төмендеуіне әкелді. Жалпы, валсартанның үш дозасы (төмен, орташа және жоғары) систолалық артериялық қысымды бастапқы деңгейден 8, 10, 12 мм с.б. едәуір төмендетті. Пациенттер валсартанның осындай дозасын енгізе отырып, топтарға қайта рандомизацияланды немесе плацебоға ауыстырылды. Валсартанның орташа және жоғары дозаларын алуды жалғастырған пациенттерде систолалық артериялық қысым плацебо алған пациенттерге қарағанда төмен -4 және -7 мм с.б. түсті. Валсартанның төмен дозасын алған пациенттерде систолалық артериялық қысым плацебо алған пациенттердегідей болды. Жалпы, валсартанның дозаға тәуелді гипертензияға қарсы әсері барлық демографиялық қосалқы топтарда бірдей болды.

6 жастан 18 жасқа дейінгі гипертензиясы бар 300 педиатриялық пациенттің қатысуымен жүргізілген тағы бір клиникалық зерттеуде 12 апта ішінде валсартан немесе эналаприл таблеткаларын қабылдау топтарына рандомизацияланды. Салмағы > 18 кг және <35 кг дейінгі балалар валсартанды 80 мг немесе 10 мг эналаприл алды, салмағы 35 кг және <80 кг болатын балалар валсартанды 160 мг немесе эналаприл 20 мг дозада қабылдады, ал салмағы > 80 кг болатын балалар валсартанды 320 мг немесе эналаприл 40 мг дозада алды. Систолалық артериялық қысымның төмендеуі валсартан (15 мм с.б.) және эналаприл (14 мм с.б. ) (р-мәннің кем емес тиімділігі <0,0001) қабылдаған пациенттерде салыстыруға келеді. Валсартанды қабылдағанда 9,1 мм-ге және эналаприл қабылдағанда 8,5 мм-ге төмендеумен диастолалық артериялық қысымға қатысты сенімді нәтижелер байқалды.

6 жастан 17 жасқа дейінгі гипертониясы бар 150 баланың қатысуымен үшінші ашық клиникалық зерттеуде жарамды пациенттер (систолалық АҚ жасы, жынысы және бойы бойынша  $\geq 95$  процентиль) қауіпсіздік пен төзімділікті бағалау үшін 18 ай бойы валсартан қабылдады. Осы зерттеуге қатысқан 150 пациенттің 41-і де гипертензияға қарсы препараттарды қабылдады. Пациенттерге бастапқы және демеуші дозалар үшін салмақ санатына қарай дозалар енгізілді. Дене салмағы  $\geq 18$ -ден <35 кг-ға дейін,  $\geq 35$ -тен <80 кг-ға дейінгі және  $\geq 80$ -ден <160 кг-ға дейінгі пациенттер тиісінше 40, 80 және 160 мг қабылдады, дозаларды бір аптадан кейін 80, 160 және 320 мг-ға дейін титрледі. Тіркелген пациенттердің жартысында (50,0%, n = 75) БСА, 29,3%-да (44) пациентте - 2 сатыдағы (ШСЖ 60 - 89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) немесе 3 сатыдағы БСА (ШСЖ 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) болды. Систолалық артериялық қысымның орташа төмендеуі барлық пациенттерде 14,9 мм с.б. (бастапқы деңгей 133,5 мм с.б.) БСА бар пациенттерде (бастапқы деңгей 131,9 мм с.б.) және БСА жоқ пациенттерде 18,5 мм с.б. (базалық деңгей 135,1 мм с.б.) құрады. АҚ жалпы бақылауына жеткен пациенттердің пайызы (систолалық та, диастолалық АҚ <95-ші процентиль) БСА жоқ топпен (72,2%) салыстырғанда БСА бар тобында (79,5%) сәл жоғары болды.

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### *Абсорбциясы:*

Валсартанды ішке қабылдағанда плазмадағы ең жоғары концентрацияға 2-4 сағаттан соң жетеді. Валсартанның абсолюттік биожетімділігінің орташа шамасы 23% құрайды. Ас ішу валсартанның бөлініп шығуын 40%-ға (AUC бойынша бағаланатын) және плазмалық концентрация шыңын ( $C_{max}$ ) 50%-ға төмендетеді. Дегенмен, препарат қабылдағаннан кейін 8 сағаттан соң аш қарынға және тамақпен қабылданған валсартанның плазмалық концентрациялары бірдей. AUC азаюы валсартанның емдік әсерінің клиникалық мәнді төмендеуімен қатар жүрмейді, сондықтан препаратты тамақтанғанға дейін де, одан кейін де қолдануға болады.

### *Таралуы:*

Вена ішіне енгізгеннен кейін препараттың тепе-тең таралу көлемі 17 литрге жуық, бұл валсартанның тіндерде интенсивті емес таралуын айғақтайды. Валсартан сарысу

ақуыздарымен (94-97%), негізінен сарысулық альбуминмен белсенді түрде байланысады.

#### *Биотрансформациясы:*

Валсартанның биотрансформациясы өте төмен, дозаның тек 20%-ға жуығы метаболиттер түрінде анықталады. Плазмадағы төмен концентрацияда фармакологиялық тұрғыдан белсенді емес гидроксиметаболит қан плазмасында төмен концентрацияда (AUC валсартанының 10%-дан кем) анықталды.

#### *Элиминациясы:*

Валсартан ыдыраудың мультиэкспоненциальді кинетикасын көрсетеді ( $t_{1/2\alpha} < 1$  сағат және  $t_{1/2\beta}$  9 сағ. жуық). Валсартан негізінен өзгермеген түрде нәжіспен (дозаның 83%-ға жуығы) және несеппен бірге бүйрекпен (дозаның 13%-ға жуығы) шығарылады. Вена ішіне енгізгенде валсартанның плазмалық клиренсі шамамен 2 л/сағ және бүйрек клиренсі шамамен 0,62 л/сағ құрайды (жиынтық клиренсінің 30% жуығы). Валсартанның жартылай шығарылу кезеңі 6 сағатты құрайды.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер:*

Пациенттердің осы санатына  $C_{\max}$  және  $T_{1/2}$  жету уақыты дені сау еріктілердегі осындайға ұқсас. AUC және  $C_{\max}$  жоғарылауы препарат дозасының артуына тікелей пропорционалды (40 мг-ден тәулігіне 2 рет 160 мг-ға дейін). Жинақталу факторы орта есеппен 1,7 құрайды. Ішке қабылдағанда валсартан клиренсі шамамен 4,5 л/сағ құрады. Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің жасы валсартан клиренсіне әсер еткен жоқ.

#### *Пациенттердің жекелеген топтары*

##### Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы кейбір пациенттерде валсартанның жүйелі биожетімділігі жас пациенттердегі осындайдан жоғары; алайда оның қандай да бір клиникалық мәні бар екендігі анықталған жоқ.

##### Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы мен валсартанның жүйелі биожетімділігі арасында өзара байланыс анықталған жоқ. Бүйрек функциясы бұзылған (креатинин клиренсі (КК)  $> 10$  мл/мин) пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Креатинин клиренсі  $< 10$  мл/мин пациенттерде және гемодиализде жүрген пациенттерде препарат фармакокинетикасына зерттеулер жүргізілгенге дейін, демек, валсартанды пациенттердің осы тобында қолданғанда сақтық таныту қажет. Алайда валсартанның плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі жоғары және оның гемодиализ кезінде шығарылуы екіталай.

##### Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Сіңірілетін препарат дозасы шамасының 70% жуығы өзгермеген күйде негізінен өтпен шығарылады. Валсартан биотрансформацияға аса ұшырамайды. Бауыр функциясы жеңіл және орташа дәрежеде бұзылған пациенттерде дені сау адамдармен салыстырғанда экспозицияның екі есе ұлғаюы байқалды. Алайда валсартанның плазмалық концентрациясы мен бауыр функциясының бұзылу дәрежесі арасында өзара байланыс анықталған жоқ.

Сондықтан шығу тегі билиарлық емес бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде және холестаза болмаған кезде валсартан дозасын түзету қажет емес (4.2, 4.3 және 4.4 бөл.қ.).

#### *Балалар*

##### Бүйрек функциясының бұзылуына ұшыраған науқастар

Препаратты креатинин клиренсі  $< 30$  мл/мин балаларда және диализ жүргізілетін балаларда қолдану зерттелмеген, сондықтан валсартан мұндай пациенттерге ұсынылмайды. Креатинин клиренсі  $> 30$  мл/мин балалар үшін дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясын және қан плазмасындағы калий деңгейін мұқият бақылау керек (4.2 және 4.4 бөл.қ.).

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



Клиникаға дейінгі деректер қауіпсіздікті, көп реттік дозалардың уыттылығын, гендік уыттылықты, канцерогендік потенциалды дәстүрлі фармакологиялық зерттеулер негізінде адамдар үшін ерекше қауіпті көрсетпейді. Жүктіліктің және лактацияның соңғы күндерінде егеуқұйрықтарға (тәулігіне 600 мг/кг) препаратты енгізу төлдерде өміршеңдік деңгейінің төмендеуіне, салмақтың төмендеуіне және дамудың кідіруіне (құлақ жарғағының жабысуы және құлақ арнасының ашылуы) әкелді (4.6 бөл.қ.). Егеуқұйрықтарға енгізілген дозалар (тәулігіне 600 мг/кг) мг/м<sup>2</sup> негізінде адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан (күніне 320 мг және пациенттің салмағы 60 кг) шамамен 18 есе асады.

Клиникаға дейінгі қауіпсіздік зерттеулерінде валсартанның жоғары дозаларын (дене салмағына 200-ден 600 мг/кг-ға дейін) енгізу егеуқұйрықтарда қызыл қан түйіршіктерінің (эритроциттер, гемоглобин, гематокрит) азаюына әкелді, сондай-ақ бүйрек гемодинамикасының өзгеру белгілері (плазмадағы мочевианың аздап ұлғаюы, еркектеріндегі бүйрек өзекшелерінің базофилиясы және гиперплазиясы) анықталды. Егеуқұйрықтардағы бұл дозалар (тәулігіне 200 және 600 мг/кг) адам үшін мг/м<sup>2</sup> негізінде ұсынылатын ең жоғары дозадан (күніне 320 мг және пациенттің салмағы 60 кг) шамамен 6 және 18 есе асады. Препаратты мартышғаларға ұқсас дозаларда енгізгенде, олар анағұрлым ауыр сипатта болса да, ұқсас өзгерістер анықталды, әсіресе бұл бүйрек функциясына (мочевина мен креатининнің жоғарылауын қоса, нефропатия) әсер етті. Юкстагломерулярлық бүйрек жасушаларының гипертрофиясы жануарлардың екі түрінде де байқалды. Барлық өзгерістер валсартанның фармакологиялық әсерінен туындады, бұл гипотензияның ұзаққа созылуына әкеледі, әсіресе маймылдарда. Адамдарда вальсартанның емдік дозаларын енгізумен бүйрек жасушагломерулаларының гипертрофиясы анықталған жоқ.

#### *Балалар*

Бүйректің тұрақты, қайтымсыз бұзылуынан туындаған жаңа туған егеуқұйрықтарға немесе ювенильді жастағы (туғаннан кейін 7-ден 70 тәулікке дейін) тәулігіне 1 мг/кг дейінгі дозаларда (экспозицияның жүйелі негізіне тәулігіне ұсынылатын ең жоғары педиатриялық дозаның 10-35% жуығы) валсартанды күнделікті пероральді қолдану. Жоғарыда көрсетілген барлық әсерлер ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері мен екінші типті ангиотензин II рецепторларының (АТ<sub>2</sub>) фармакологиялық әсерінің күтілетін ұлғаюының салдары болып табылады, мұндай әсерлер егеуқұйрықтарға препаратты өмірінің алғашқы 13 күні енгізгенде байқалады. Бұл кезең адам жүктілігінің 36 аптасымен сәйкес келеді, ол кейде көтергеннен кейін 44 аптаға дейін жетуі мүмкін. Ювенильді жастағы егеуқұйрықтарға валсартан 70 күн бойы енгізілді, содан кейін бүйректің дамуына әсер етуді жоққа шығаруға болмайды (туғаннан кейін 4-6 апта) деген қорытынды жасалды. Функционалдық бүйрек жетілуі бұл адамның өмірінің бірінші жылындағы үздіксіз үдеріс. Демек, <1 жастағы балалардағы клиникалық мәнін жоққа шығаруға болмайды, ал клиникаға дейінгі деректер 1 жастан асқан балалар үшін қауіпсіздікке қатысты проблеманы көрсетпейді.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

лактоза моногидраты

микрочисталды целлюлоза (102 типі)

натрий кроскармеллозасы

повидон К29-К32

талык

магний стеараты

сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

*қабық құрамы 40 мг:* Опадрай II 85G32407 сары (поливинил спирті, талык, титанның қостотығы Е171, макрогол 3350, темірдің сары тотығы Е172, лецитин Е322),

қабық құрамы 80 мг: Опадрай II 85G34643 қызғылт (поливинил спирті, тальк, титанның костотығы E171, макрогол 3350, лецитин E322, темірдің қызыл тотығы E172, темірдің сары тотығы E172),

қабық құрамы 160 мг: Опадрай II 85G32408 сары (поливинил спирті, тальк, титанның костотығы E171, макрогол 3350, темірдің сары тотығы E172, лецитин E322, темірдің қызыл тотығы E172).

## **6.2 Үйлесімсіздік**

Деректер жоқ.

## **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл

## **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

## **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған тесіктері бар пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салынған.

3 немесе 9 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

## **6.6 Дәрілік затты пайдалану немесе онымен жұмыс істеу нәтижесінде пайда болған дәрілік затты немесе қалдықтарды жоюға арналған арнайы сақтық шаралары.**

Ерекше талаптар жоқ.

## **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Активис Групп, Исландия

Reykjavikurvegur 76-78,

220 Hafnarfjordur Iceland

Телефон: (+354) 535301

## **7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдары келесі мекен-жайға жіберілуі керек:

«ратиофарм Казахстан» ЖШС,

050059 (A15E2P), Алматы қ.,

Әл-Фараби д-лы 17/1, Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6 қабат.

Телефон: (727)3251615;

Электронды пошта: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com);

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

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№017598 (40 мг)

ҚР-ДЗ-5№017599 (80 мг)

ҚР-ДЗ-5№017600 (160 мг)

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН КҮН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ)**

Алғашқы тіркелген күні: 16 ақпан 2011ж.

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

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