

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2017 жылғы “02” 06  
№ N008573, № N008574  
бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Апроваск®**

**Саудалық атауы**

Апроваск®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

**Дәрілік түрі**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар 150/5 мг және 300/5 мг

**Құрамы**

Бір таблетканың 150/5 мг құрамында, мг-мен

*Таблетканың ядросы*

*Ішкі түйіршіктелген қабат*

*белсенді зат* - ирбесартан 150.00 мг,

*қосымша заттар* - микрокристалды целлюлоза (50 мкм), натрий кроскармеллозасы, гипромеллоза (6 мПа × с).

*Сыртқы түйіршіктелген қабат*

*белсенді зат* - амлодипин бесилаты (амлодипинге баламалы) – 7.00 (5.00) мг,

*қосымша заттар* - микрокристалды целлюлоза (100 мкм), кремний қостотығы – 2.50 мг және 5.00 мг, магний стеараты – 2.50 мг және 5.00 мг.

*Үлбірлі қабық*

Опадрай ақ 03В28796 гипромеллоза, макрогол 400, титанның қостотығы (Е 171);

Бір таблетканың 300/5 мг құрамында, мг-мен

*Таблетканың ядросы*

*Ішкі түйіршіктелген қабат*

*белсенді зат* - ирбесартан 300.00 мг,

*қосымша заттар* - микрокристалды целлюлоза (50 мкм), натрий кроскармеллозасы, гипромеллоза (6 мПа × с).

*Сыртқы түйіршіктелген қабат*

*белсенді зат* - амлодипин бесилаты (амлодипинге баламалы) – 7.00 (5.00) мг, *қосымша заттар* - микрокристалды целлюлоза (100 мкм), кремний қостотығы – 2.50 мг және 5.00 мг, магний стеараты – 2.50 мг және 5.00 мг.

*Үлбірлі қабық*

Опадрай сары 02G82676: гипромеллоза, макрогол 400 және 8000, титанның қостотығы (Е 171), темірдің сары тотығы.

### **Сипаттамасы**

Сопақша пішінді, үлбірлі қабықпен қапталған, ақ түсті, бір жағында «150/5» цифрлары ойылып жазылған және екінші жағы тегіс таблеткалар (150/5 мг доза үшін);

Сопақша пішінді, үлбірлі қабықпен қапталған, сары түсті, бір жағында «300/5» цифрлары ойылып жазылған және екінші жағы тегіс таблеткалар (300/5 мг доза үшін).

### **Фармакотерапиялық тобы**

Ангиотензин II антагонистері, басқа препараттармен біріктірілімде. Ангиотензин II антагонистері және кальций өзекшелерінің блокаторлары. Ирбесартан және Амлодипин.

АТХ коды С09DB05

### **Фармакологиялық қасиеттері**

#### ***Фармакокинетикасы***

*Ирбесартан.* Ішке қабылдаудан кейін ирбесартан жылдам және толығымен сіңіріледі. Қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрацияға ішке қабылдаудан кейін 1,5-2 сағаттан соң жетеді, абсолюттік биожетімділігі 60–80% құрады. Тағам қабылдау ирбесартанның биожетімділігіне ықпал етпейді.

Ирбесартан қан плазмасының ақуыздарымен шамамен 96% байланысады. Таралу көлемі 53-93 л/кг құрайды.

Ішке қабылдаудан кейін немесе вена ішіне енгізгеннен кейін жүйелі қан ағысындағы өзгермеген ирбесартанмен салыстырғанда радиоактивті <sup>14</sup>C ирбесартан үлесі 80-85% құрайды. Ирбесартан глюкоурон қышқылымен конъюгациялану және тотығу арқылы бауырда метаболизденеді. Жүйелі қан ағысындағы негізгі метаболит ирбесартан глюкурониді болып табылады (шамамен 6%). Ирбесартан негізінен, P450 цитохромының изоферменті – CYP2C9 көмегімен тотығуға ұшырайды; CYP3A4 изоферменті ирбесартан метаболизмінде аздаған рөл атқарады. Ирбесартан, әдетте дәрілік заттардың метаболизміне қатысатын изоферменттердің көпшілігінің (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 немесе CYP2E1 изоферменттері сияқты) көмегімен метаболизденбейді және бұл изоферменттерді сенімді

түрде индукцияламайды немесе тежемейді. Ирбесартан СҮРЗА4 изоферментін тежемейді.

Ирбесартан және оның метаболиттері бауырмен (өтпен), сондай-ақ бүйрекпен шығарылады.  $^{14}\text{C}$  ирбесартанды ішке қабылдаудан кейін немесе вена ішіне енгізгеннен кейін шамамен 20% радиоактивті өнім нәжісте аздаған қалдық мөлшерімен несепте анықталады. Дозаның 2% кемі өзгермеген ирбесартан түрінде несеппен шығарылады.

Ирбесартанның терминальді жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) 11–15 сағ құрайды. Ирбесартанды в/і енгізгендегі жалпы клиренс 157–176 мл/мин құрады, олардың 3.0–3.5 мл/мин бүйрек клиренсінің үлесіне келеді. Ирбесартанды емдік диапазонда дозаларды қолдану кезінде дозаға байланысты фармакокинетикаға ие. Плазмадағы тепе-тең концентрацияға тәулігіне 1 рет препарат қабылдауды бастағаннан кейін үшінші күні жетеді.

*Амлодипин.* Емдік дозаларда ішке қабылдаудан кейін амлодипин оны қабылдаудан кейін 6-12 сағ соң қандағы ең жоғарғы мөлшерінің деңгейімен жақсы абсорбцияланады. Абсолюттік биожетімділігі 64–90% құрайды. Таралу көлемі шамамен 21 л/кг құрайды. In vitro зерттеулерде жүйелі қан ағысындағы шамамен 97,5% амлодипин қан плазмасының ақуыздарымен байланысатыны көрсетілген. Ас қабылдау амлодипин абсорбциясына ықпал етпейді.

Қан плазмасынан терминальді жартылай шығарылу кезеңі тәулігіне 1 рет дозалағанда шамамен 35–50 сағ құрайды. Бүйрек арқылы 10% өзгермеген амлодипин шығарылады, оның метаболиттерінің 60% несеппен шығарылады.

*Ирбесартан мен амлодипинді* таблеткада *бекітілген біріктірілімдер түрінде* немесе еркін біріктірілімдер түрінде *бір уақытта қабылдау* бұл біріктірілімдердің белсенді заттарының әрбірінің фармакокинетикасына елеулі ықпал етпейді, абсорбция жылдамдығы және дәрежесі биоэквивалентті болды.

### ***Фармакодинамикасы***

Апроваск препаратының, ирбесартанның және амлодипиннің құрамына кіретін белсенді заттардың әрбірінің фармакодинамикалық қасиеттері бұл препараттардың әрбірін жеке-жеке қолданғанда осындайлармен салыстырғанда біріктіріп қолдану кезінде олардың аддитивті гипертензиялық әсеріне ықпал етеді.  $\text{AT}_1$  рецепторларының антагонистері, сондай-ақ кальций өзекшелерінің блокаторлары тамырлардың шеткері кедергісінің төмендеуі есебінен артериялық қысымды төмендетеді, ал кальцийдің жасушаға түсу блокадасы және ангиотензин II әсеріне негізделген тамыр тарылтатын әсердің төмендеуі бір-бірін толықтыратын механизмдер болып табылады.

### ***Әсер ету механизмі***

*Ирбесартан* ангиотензин II рецепторларының селективті антагонисі болып табылады ( $\text{AT}_1$  қосымша типі). Ангиотензин II артериялық гипертензия дамуының патофизиологиясында және натрий гомеостазына қатысатын ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің маңызды компоненті болып

табылады. Ирбесартан тамыр тегіс бұлшықетінің және бүйрекүсті бездерінің жасушаларында болатын ангиотензин II рецепторларына (AT<sub>1</sub> қосымша типі) селективті антагонизм есебінен ангиотензин II күшті тамыр тарылтатын және альдостерон секрециялайтын әсерін бөгейді. Ирбесартанның AT<sub>1</sub>-рецепторларға қатысты агонистік белсенділігі жоқ және AT<sub>2</sub>-рецепторларға қарағанда (жүрек-қантамыр жүйесінің гомеостазымен байланысы көрсетілмеген рецепторлар) AT<sub>1</sub>-рецепторларға едәуір үлкен аффинділікке (8500 есе үлкен) ие.

Ирбесартан ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің ферменттерін (ангиотензин-өзгертуші фермент [АӨФ] сияқты) тежемейді, сондай-ақ басқа гормональді рецепторларға немесе артериялық қысымның және натрий иондарының гомеостазын реттеуге қатысатын жүрек-қантамыр жүйесіндегі иондық өзекшелерге ықпал етпейді. Ирбесартанның AT<sub>1</sub>-рецепторларын бөгеуі ренин мен ангиотензин II плазмалық концентрацияларын ұлғайта отырып ренин-ангиотензин жүйесіндегі кері байланыс ілмегін үзеді. Ирбесартанды қолданғанда альдостеронның плазмалық концентрациясы төмендейді, алайда препаратты ұсынылған дозаларда қолданғанда қан құрамындағы калий мөлшерінің елеулі өзгерістері (қан құрамындағы калий мөлшерінің орташа ұлғаюы 0,1 мЭкв/л кем құрайды) орын алмады. Ирбесартан триглицеридтердің, холестериннің немесе қан сарысуындағы глюкозаның концентрацияларына елеулі ықпал көрсетпейді, несеп қышқылының сарысулық концентрацияларына немесе несеп қышқылының бүйрекпен шығарылуына ықпал етпейді.

Ирбесартанның гипертензияға қарсы әсері бірінші дозаны қабылдаудан кейін дамиды және 4-6 апта емнен кейін болатын ең жоғарғы әсерімен 1-2 апта емдеу ішінде елеулі болады. Ұзақ мерзімді бақылау зерттеулерінде ирбесартан әсері 1 жылдан астам сақталады.

*Амлодипин* дигидропиридиндік кальцийдің антагонисі (кальций иондарының антагонисі немесе кальций өзекшелерінің блокаторы) болып табылады, ол кальций иондарының миокард жасушаларының және тамыр тегіс бұлшықетінің ішіне жарғақша арқылы өтуін тежейді. Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсер ету механизмі тамыр тегіс бұлшықетіне тікелей босаңсыту әсерімен байланысты. Оның көмегімен амлодипин стенокардия ұстамаларының жиілігі мен айқындығын төмендететін дәлме-дәл механизм соңына дейін анықталмаған, бірақ төменде көрсетілген екі әсер есебінен амлодипин миокард ишемиясын төмендетеді:

- 1) шеткері артериолдарды кеңейтеді және осының есебінен жүрек жұмысы кезінде жалпы шеткері кедергіні төмендетеді. Амлодипин қабылдау кезінде жүрек жиырылуының тұрақты жиілігі жүрек бұлшықетіне жүктеменің төмендеуіне әкеледі, миокардқа энергия шығынын және оның оттегін қажет етуін азайтады.

- 2) қан ағысы қалыпты, сондай-ақ ишемияланған аймақтардағы негізгі коронарлық артериялар мен артериолдарды кеңейтеді, бұл коронарлық

артериялары түйілген пациенттерде (Принцметал стенокардиясы немесе нұскалық стенокардия кезінде) миокардқа қосымша оттегін жеткізілуіне әкеледі.

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне бір рет қабылдау жатқан күйде және 24 сағат бойы тұрған қалыпта АҚ клиникалық тұрғыдан елеулі төмендеуін қамтамасыз етеді. Әсерінің баяу басталуы салдарынан амлодипин гипертониялық криздерді басуға арналмаған. Стенокардиясы бар пациенттерде амлодипинді тәулік бойы бір рет қабылдау дене жүктемесін орындаудың жалпы уақытын, стенокардия ұстамасы басталғанға дейінгі уақытты және тереңдігі 1 мм ЭКГ-ге ST сегментінің депрессиясы пайда болғанға дейінгі уақытты ұлғайтады. Одан өзге, препарат қабылдау стенокардия ұстамаларының тәуліктік мөлшерін және нитроглицерин таблеткасын қабылдаудың тәуліктік қажеттілігін азайтады.

Амлодипинді қабылдау кезінде қандай да бір жағымсыз метаболизмдік әсерлер немесе қандағы липидтер концентрациясының өзгерістері байқалмады. Амлодипинді бронх демікпесі, қант диабеті және подаграсы бар пациенттерге қабылдауға болады.

### **Қолданылуы**

- ирбесартанмен немесе амлодипинмен монотерапия артериялық қысымның жеткілікті бақылануын қамтамасыз етпеген жағдайда, ересектердегі артериялық гипертензияны емдеуде

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Апроваск препаратының әдеттегі бастапқы және демеуші дозасы — күніне 1 таблетка. Апроваск препаратын ас қабылдаумен бір уақытта, сондай-ақ аш қарынға қабылдауға болады.

Апроваск препараты ирбесартанмен немесе амлодипинмен монотерапия кезінде артериялық қысымның мақсатты мәндеріне қол жеткізе алмай жүрген пациенттерге, сондай-ақ ирбесартан мен амлодипинді жеке таблеткалар түрінде қабылдап жүрген пациенттерді емдеуді жалғастыру үшін қолдануға арналған.

Препарат дозасы пациенттің жекелеген компоненттермен емдеуге реакциясына және күтілген гипотензиялық әсерге байланысты жекелей таңдалуы тиіс. Апроваск препаратының ең жоғарғы ұсынылған дозасы – күніне 300 мг/10 мг.

Бала пациенттер. Апроваск препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі тұрғындардың аталған тобында анықталмаған.

Егде жастағы пациенттер және бүйрек функциясының бұзылған пациенттер. Әдетте егде жастағы пациенттерде немесе бүйрек функциясының бұзылған (зақымдану дәрежесіне қарамастан) пациенттерде дозаны төмендету қажеттілігі жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер. Апроваск препараты амлодипин препаратының құрамында болуына байланысты сақтықпен қолданылуы тиіс («Айрықша нұсқаулар» бөл.қар.).

### **Жағымсыз әсерлері**

Өте жиі: (> 1/10); Жиі: (> 1/100 <1/10 дейін); Жиі емес: (> 1/1 000 <1/100 дейін); сирек: (> 1/10 000 <1/1 000 дейін); өте сирек: (<1/10 000), белгісіз: жағымсыз әсерлердің жиілігі туралы қолжетімді деректер жоқ

#### Ирбесарган

##### *Жиі:*

- бас айналуы, бас ауыруы
- жүрек айнуы, құсу
- шаршау, ісінулер
- вертиго
- іштің үстіңгі жағының ауыруы, жүрек айнуы, тіл тарапынан болатын бұзылыстар

##### *Жиі емес*

- постуральді бас айналуы
- тахикардия
- жөтел
- диарея, диспепсия, қыжыл
- эректильді дисфункция
- кеуденің ауыруы
- шаршау
- алопеция
- ісіну, беттің ісінуі
- вертиго
- гиперемия

##### *Белгісіз*

- аллергиялық реакциялар, Квинке ісінуі, есекжем
- гиперкалиемия
- сарғаю, бауырдың функционалдық сынамасының жоғарылауы, гепатит
- бүйрек функциясының бұзылуы, пациенттерде бүйрек жеткіліксіздігі қаупі бар жағдайларды қоса
- миалгия
- астения

#### Амлодипин

##### *Жиі*

- бас айналуы, бас ауыруы, ұйқышылдық
- жүрек қағуы
- гиперемия, қан тебу
- жүрек айнуы, іш ауыруы
- шаршау, ісінулер, шеткері ісінулер

- глоссалгия
- жөтел
- жанаспалы дерматит

#### *Жиі емес*

- ұйқысыздық, көңіл-күйдің құбылмалылығы
- гипестезия, парестезия, тремор, дәм сезудің бұзылуы, естен тану
- көру тарапынан болатын бұзылыстар
- құлақ шулауы
- гипотония
- еңтігу, ринит
- диспепсия, құсу, дефекация жиілігінің өзгеруі, ауыз қуысы шырышты қабығының құрғақтығы
- есекжем, қышыну, гемморагиялық бөртпе, қатты тершеңдік, тері түсінің өзгеруі, алопеция
- буын ауруы, бұлшықет құрысулары, миалгия, арқа ауыруы
- несеп шығару жиілігінің ұлғаюы, несеп шығарудың бұзылуы, никтурия
- импотенция, гинекомастия
- кеуденің ауыруы, астения, жалпы дімкәстану, спецификалық емес ауыру
- салмақ ұлғаюы, салмақ жоғалту
- ісіну, беттің ісінуі
- вертиго

#### *Өте сирек*

- тромбоцитопения
- аллергиялық реакциялар
- гиперкалиемия
- шеткері нейропатия
- жедел миокард инфарктісі, аритмия, қарыншалық тахикардия және жүрекшелердің фибрилляциясы
- васкулиттер
- жөтел
- панкреатит, гастрит, қызыл иек гиперплазиясы
- гепатит, сарғаю, функционалдық бауыр сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы (көптеген жағдайларда, холестазаға сәйкес)
- Квинке ісінуі, мультиформалы эритема

#### Амлодипин/ирбесартан дозаларының бекітілген біріктірілімдері

#### *Жиі*

- шеткері ісінулер, ісінулер
- жүрек қағуы
- бас айналуы, бас ауыруы, ұйқышылдық
- постуральді гипотензия
- қызыл иек ісінуі
- протеинурия

#### *Жиі емес*

- астения
- вертиго
- синустық брадикардия
- парестезия
- эректильді дисфункция
- жөтел
- гипотония
- жүрек айнуы, құрсақ қуысының үстіңгі жағының ауыруы, іш кату
- азотемия, гиперкреатинемия
- гиперкалиемия
- буындардағы қозғалыс шектелуі, буын ауыруы, миалгия

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- қос препараттың белсенді компонентінің әрбіріне немесе екеуіне немесе қосымша заттарына жоғары сезімталдық
- дигидропиридинге жоғары сезімталдық
- кардиогенді шок, клиникалық тұрғыдан маңызды аорталық стенозы, тұрақсыз стенокардиясы (Принцметал стенокардиясын қоспағанда) бар пациенттер
- құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен бір уақытта қолдану
- қант диабеті
- диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин-өзгертуші ферменттің (АӨФ) тежегіштерімен бір уақытта қолдану
- орташа айқын және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (шумақтық сүзіліс жылдамдығы (ШСЖ) дене беткейінің  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

#### **Ирбесартан мен амлодипин біріктірілімі**

Зерттеулер ирбесартан мен амлодипин арасындағы фармакокинетикалық әрекеттесудің жоқтығын көрсетті.

Апроваск препаратының басқа дәрілік заттармен дәрілік әрекеттесуі бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ.

#### ***Ирбесартан***

- in vitro зерттеу деректері негізінде метаболизмі келесі Р450 цитохромының изоферменттерінің көмегімен жүзеге асатын препараттармен ешқандай өзара әрекеттесуі күтілмеуі тиіс: СYP1A1, СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2D6, СYP2E1 немесе СYP3A.

- Ирбесартанды варфаринмен бірге қабылдағанда ешқандай маңызды әрекеттесулер байқалмады.

- Ирбесартанның фармакокинетикалық көрсеткіштері оны нифедипинмен және гидрохлоротиазидпен бір уақытта қолданғанда бұзылмады.

- Ирбесартан симвастатиннің (СУР3А4 изоферментінің көмегімен метаболизденеді) немесе дигоксиннің (эффлюксті тасымалдаушы Р-гликопротеин субстраты) фармакокинетикасына ықпал етпеді.
- Ренин-ангиотензин жүйесіне ықпал ететін басқа препараттарды қолдану тәжірибесі негізінде калий сақтаушы диуретиктерді, калий препараттарын немесе құрамында калий бар тұздарды бір уақытта қабылдау калийдің сарысулық концентрациясын ұлғайтуы мүмкін деп болжамдалады.
- Апроваск препаратының құрамында алискирен бар препараттармен біріктірілімін қант диабеті бар немесе орташа айқын және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (шумақтық сүзіліс жылдамдығы [ШСЖ] <60 мл/мин/1,73 м2) бар пациенттерге қолдануға болмайды және басқа пациенттерге ұсынылмайды.
- Ангиотензин-өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері: Апроваск препаратын АӨФ тежегіштерімен бірге пайдалану диабеттік нефропатиясы бар пациенттерге қолдануға болмайды және басқа пациенттерге ұсынылмайды.
- Егде жастағы пациенттерде, гиповолемиясы бар (диуретиктерді қабылдау салдарынан) немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде АРАІІ бірге ЦОГ-2 селективті тежегіштерін, ирбесартанды қоса, ҚҚСД бір уақытта қолдану жедел бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын қоса, бүйрек функциясының нашарлауына әкелуі мүмкін. Бұл әсерлер әдетте қайтымды. Ирбесартан мен ҚҚСД бір уақытта қабылдайтын пациенттерде бүйрек функциясын мезгіл-мезгіл бақылау керек. АРАІІ гипотензиялық, оның ішінде ирбесартанның әсері ЦОГ-2 селективті тежегіштерін қоса, ҚҚСД әсерімен әлсіреуі мүмкін.

#### *Амлодипин*

- Амлодипин тиазидті диуретиктермен, бета-адреноблокаторлармен, альфа-адреноблокаторлармен, АӨФ тежегіштерімен, ұзақ әсерлі нитраттармен, тіл астына қолдануға арналған нитроглицеринмен, ҚҚСД, антибиотиктермен және ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілермен қауіпсіз бірігеді.
- Амлодипин дигоксиннің, фенитоинның, варфариннің немесе индометациннің ақуыздарымен байланысына ықпал етпейді.
- Циметидин: амлодипин мен циметидинді бір уақытта қабылдау амлодипиннің фармакокинетикасын бұзбайды.
- Грейпфрут шырыны: 250 мг грейпфрут шырынын 10 мг амлодипиннің бір дозасымен бір уақытта қабылдау амлодипин фармакокинетикасына сенімді ықпал етпейді.
- Алюминий / магний (антацидтер): құрамында алюминий/магний бар антацидтерді амлодипиннің бір дозасымен бір уақытта қабылдау амлодипин фармакокинетикасына сенімді ықпал етпейді.
- Силденафил: амлодипин мен силденафилді бір уақытта қабылдағанда препараттардың әрбірі АҚ төмендететін әсерді тәуелсіз білдірді.

- Аторвастатин: Амлодипинді 10 мг дозада және аторвастатинді 80 мг дозада бір уақыттық курстық қабылдау аторвастатиннің салыстырмалы тұрақты фармакокинетикалық көрсеткіштеріне әкелді.
- Дигоксин: Амлодипинді дигоксинмен бір уақытта қабылдау дигоксиннің қан сарысуындағы концентрациясын немесе дені сау еріктілерде дигоксиннің бүйректік клиренсін өзгертпеді.
- Варфарин: Амлодипинді бір уақытта қабылдау варфарин қабылдау кезінде протромбиндік уақытты өзгертпеді.
- Циклоспорин: Циклоспоринмен болған фармакокинетикалық зерттеулерде амлодипин циклоспорин фармакокинетикасына елеулі ықпал көрсетпеді.

### **Айрықша нұсқаулар**

*Гипотония: гиповолемиясы бар пациенттер:* Ирбесартан басқа қатарлас патологиясы жоқ артериялық гипертензиясы бар пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуін сирек туындатты. АӨФ тежегіштерін қабылдау кезіндегідей гиповолемиясы және гипонатриемиясы бар қарқынды диурездік ем жүргізілетін пациенттерде тиісті симптоматикасы бар және/немесе ас тұзын тұтыну шектелген немесе гемодиализдегі пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі күтілуі мүмкін. Гипонатриемия және гиповолемия Апроваск препаратымен емдеуді бастар алдында түзетілуі тиіс немесе төменірек бастапқы дозаларды қолдану туралы мәселені қарастыру керек.

*Құрсақішілік/неонатальді аурушаңдық және өлім-жітім:* Ирбесартанды жүкті әйелдерде қолдану тәжірибесі жоқ болғанмен жүкті әйелдер жүктіліктің үшінші триместрінде қабылдаған АӨФ тежегіштерінің шаранаға әсері дамып жатқан шаранының зақымдануына және өліміне әкелді. Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесіне тікелей әсер ететін кез келген басқа дәрілік заттар сияқты Апроваск препараты жүктілік кезінде қарсы көрсетілген. Апроваск препаратымен емдеу уақытында жүктілік анықталған жағдайда оны қабылдауды барынша ерте тоқтату керек.

*Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер:* NYHA жіктеуі бойынша ишемиялық емес этиологиядағы III–IV жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге амлодипин ықпалының ұзақ мерзімді плацебо-бақыланатын зерттеулер (PRAISE-2) барысында плацебомен салыстырғанда жүрек жеткіліксіздігі үдеуінің жиілігіндегі сенімді айырмашылықтардың жоқтығына қарамастан өкпе ісінуі туралы хабарламалар санының ұлғаюы туралы хабарланды.

*Бауыр жеткіліксіздігі:* Басқа да кальций өзекшелерінің блокаторларын қабылдағандағыдай амлодипиннің жартылай шығарылу кезеңі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде ұлғайды, ал оны бауыр функциясының бұзылуында дозалау режимі бойынша ұсынымдар анықталмаған. Сондықтан Апроваск препараты мұндай пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

*Гипертониялық криз:* Гипертониялық кризде Апроваск препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Препаратты пайдалану бойынша жалпы сақтық шаралары

*Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы (РААЖ):* Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы Апроваск препаратының ангиотензин-өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштерімен немесе алискиренмен біріктірілімін қолдану кезінде ұсынылмайды, өйткені монотерапиямен салыстырғанда артериялық қысымның күрт төмендеуінің, гиперкалиемияның және бүйрек функциясы бұзылуының жоғарғы даму қаупі бар. Қант диабеті немесе орташа айқын және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (ШСЖ дене беткейінің <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) бар пациенттерде Апроваск препаратын алискиренмен біріктірілімде қолдануға болмайды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін бөгеу салдарын ретінде осыған бейім пациенттердегі бүйрек функциясының өзгерістерін күтуге болады. Бүйрек функциясы ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (артериялық гипертензиясы, бір немесе екі бүйрегінің бүйрек артериясының стенозы немесе ауыр іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер) белсенділігіне байланысты пациенттерде осы жүйеге әсер ететін препараттармен емдеу олигурияның және/немесе үдемелі азотемияның дамуымен және сирек жағдайда – бүйрек жеткіліксіздігімен және/немесе өліммен астасқан. Ирбесартанды қоса, ангиотензин II рецепторларын қолдану кезінде мұндай әсердің туындау мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Канцерогенді, мутагенді және тератогенді әсерлермен және фертильділікке ықпалымен байланысты ерекше сақтық шаралары

*Ирбесартан:* Препараттың канцерогенділігі, мутагенділігі және тератогенділігі туралы дәлелдер жоқ. Ирбесартан ұрпақтың өміршеңдігіне, дамуына немесе ұрпақ өрбітуіне ықпал етпеді.

*Амлодипин:* Жүргізілген зерттеулер барысында канцерогенділіктің ешқандай дәлелдері табылмады. Мутагенезін зерттеу амлодипиннің ген немесе хромосомалардың деңгейлеріне ықпалын анықтамады. Амлодипин қолданған егеуқұйрықтардағы фертильділікке ешқандай ықпал анықталмады.

*Зертханалық көрсеткіштердегі өзгерістер*

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерде ирбесартанмен болған бақыланатын клиникалық зерттеулерде алынған зертханалық сынақтардың параметрлеріндегі клиникалық тұрғыдан маңызды өзгерістер анықталмады. Ирбесартанмен ем алып жүрген гипертониялық ауруы бар пациенттер үшін зертханалық көрсеткіштерді ешқандай арнайы бақылау керек болмады.

*Егде жастағы пациенттер:* Клиникалық зерттеулерде егде жастағы (65 жас және одан үлкен) пациенттерде жасырақ пациенттермен салыстырғанда ирбесартанның тиімділігі мен қауіпсіздігінде қандай да бір айырмашылықтар байқалмады.

*Бала пациенттер:* Балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі қазіргі сәтте анықталмаған.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

Препаратты жүкті әйелдерде қолдану бойынша жеткілікті және жақсы бақыланған зерттеулер жоқ. Апроваск препаратын жүктілік кезінде

қолдануға болмайды. Апроваск препаратын бала туу потенциалы бар әйелдерде, егер олар контрацепцияның тиімді тәсілдерін қолданып жүрмесе қолдануға болмайды. Апроваск препаратымен емдеу уақытында жүктілік анықталған жағдайда оны қабылдауды барынша тезірек тоқтату керек.

Апроваск препараты емшек емізу кезінде қарсы көрсетілген.

*Дәрілік заттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Автомобилді немесе жұмыс механизмдерін басқару кезінде сақ болу қажеттілігі туралы ескерту керек.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Ересектер ирбесартанды 8 апта бойы тәулігіне 900 мг дейінгі дозада қабылдағанда уыттылықтың жоқтығы анықталған. Амлодипинді тым артық дозалау айқын шеткері вазодилатацияға әкелуі мүмкін және рефлекторлық тахикардияның дамуы ықтимал. Тіпті өліммен аяқталатын шоктың дамуына дейін АҚ айқын және ұзақ шамадан тыс төмендеуінің дамуы туралы хабарланды.

*Емі:* Пациент мұқият медициналық қадағалауда болуы тиіс, ем қол-аяққа көтерілген қалыпты беруді қоса, жүрек қызметін, тыныс алуды демеу және белсенді мониторинг қамтылған симптоматикалық және демеуші болуы тиіс. Айналымдағы қан көлемін және несеп шығаруды мониторингілеу қажет. Қантамырлық тонусты және артериялық қысымды қалпына келтіру үшін оларды енгізуге қарсы көрсетілімдер болмағанда тамыр тарылтатын препараттарды енгізу талап етілуі мүмкін.

Апроваск препаратын артық дозалағанда ұсынылатын шаралар: асқазанды шаю, белсендірілген көмір қабылдау (амлодипин абсорбциясының аздаған төмендеуі); амлодипиннің қан ақуыздарымен жоғарғы байланысы және ирбесартанның гемодиализ көмегімен организмнен шығу қабілетсіздігі салдарынан гемодиализдің пайдасы аз.

Кальций глюконатын вена ішіне енгізу кальций өзекшелерінің блокадасы салдарын жоюда пайдалы болуы мүмкін.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

7 таблеткадан ПВХ/ПЭ/ПВДХ ақ мөлдір емес үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

4 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші/Қаптаушы/Тіркеу куәлігінің иесі**

Санофи-Авентис ДЕ Мексика С.А. де С.В, Окоякак, Мексика

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

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

***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланысты деректері (телефон, факс, электрондық поштасы)***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)