

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

аккупро®

(accupro®)

Склад:

діюча речовина: квінаприл;

1 таблетка містить квінаприлу гідрохлориду у кількостях, еквівалентних 5 мг або 10 мг, або 20 мг квінаприлу;

допоміжні речовини: магнію карбонат; желатин; лактоза, моногідрат; кросповідон; магнію стеарат; віск канделільський; Орадгу білий OY-S-7331 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), гідроксипропілцелюлоза, макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: білі, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з лінією розлому та тисненим маркуванням «5» з обох боків, у протилежних напрямках;

таблетки 10 мг: білі, трикутні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з лінією розлому з обох боків та тисненим маркуванням «10» з одного боку;

таблетки 20 мг: білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з лінією розлому з обох боків та тисненим маркуванням «20» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що діють на серцево-судинну систему. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТХ С09А А06.

Фармакологічні властивості.

Квінаприл гідролізується в печінці з утворенням квінаприлату, який є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). АПФ – це пептидилдипептидаза, яка перетворює ангіотензин I на судинозвужувальну речовину ангіотензин II.

Пригнічення АПФ призводить до зменшення утворення в тканинах і плазмі крові ангіотензину

II, який чинить судинозвужувальну дію, а це спричиняє зменшення секреції альдостерону та, як наслідок, підвищення концентрації калію в сироватці крові. Підвищення активності реніну у плазмі крові є наслідком припинення негативного зворотного зв'язку між ангіотензином II та секрецією реніну.

Оскільки АПФ також метаболізує молекулу брадикініну (вазодилатуючий пептид), пригнічення АПФ призводить до підвищення активності циркулюючих і локальних калікреїн-кінінових систем (та, як наслідок, активації простагландинової системи). Можливо, цей механізм відіграє роль у реалізації гіпотензивної дії інгібіторів АПФ та частково розвитку певних побічних реакцій.

На додаток, клінічні дослідження продемонстрували, що квінаприл зменшує індуковане ацетилхоліном звуження судин, що свідчить про покращення функції ендотелію.

Ще одним ефектом, механізм якого поки що не з'ясований, є збільшення чутливості до інсуліну.

Фармакодинаміка.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією квінаприл знижує артеріальний тиск у положенні лежачи та стоячи без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень.

Під час досліджень гемодинаміки квінаприл спричиняв значне зменшення периферичного артеріального опору. Зазвичай клінічно значущі зміни ниркового току плазми та швидкості клубочкової фільтрації відсутні.

У більшості пацієнтів початок антигіпертензивної дії спостерігається у межах 1 години, а максимальний ефект досягається зазвичай приблизно через 2–4 години після застосування лікарського засобу.

Максимальний гіпотензивний ефект визначеної дози квінаприлу переважно спостерігався через 3–4 тижні. У разі застосування рекомендованої добової дози антигіпертензивний ефект зберігається навіть під час довготривалої терапії.

Раптове припинення застосування квінаприлу не призводить до швидкого надмірного підвищення артеріального тиску (феномен віддачі).

Дослідження гемодинаміки у пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували, що квінаприл спричиняє зниження периферичного системного опору та підвищення місткості вен. Це призводить до зменшення перед- та постнавантаження серця (зниження тиску наповнення шлуночків). На додаток, під час лікування квінаприлом спостерігалось збільшення серцевого викиду, ударного індексу та толерантності до фізичного навантаження.

Супутне застосування інгібітору АПФ із блокатором рецепторів ангіотензину II оцінювали у двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (дослідження ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Всесвітнє триваюче дослідження впливу на кінцеву точку при застосуванні телмісартану як монотерапії та в комбінації з раміприлом] та дослідження VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Дослідження у ветеранів із нефропатією та цукровим діабетом]).

Дослідження ONTARGET проводили за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі чи цукровим діабетом 2-го типу з ознаками ураження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проводилося за участю пацієнтів із

цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не продемонстрували значної сприятливої дії щодо впливу на частоту ниркових та/або серцево-судинних подій та летальності, тоді як спостерігалось підвищення ризику гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на схожі фармакодинамічні властивості, ці результати стосуються також одночасного застосування і інших інгібіторів АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II.

Тому пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II.

Діти.

У рандомізованому дослідженні із застосуванням квінаприлу у цільових дозах 2,5; 5; 10 і 20 мг, яке проводили за участю 112 дітей і підлітків з гіпертензією або граничним підвищенням артеріального тиску протягом 8 тижнів (2 тижні застосування препарату у подвійному сліпому режимі та 6 тижнів розширеного дослідження), не вдалося досягти головної цілі – зниження діастолічного артеріального тиску після 2-х тижнів лікування. Що стосується систолічного артеріального тиску (вторинна ціль дослідження при оцінці ефективності), на 2-му тижні спостерігалась тільки статистично значима лінійна залежність реакції від дози препарату в усіх групах лікування, причому показники пацієнтів, які отримували квінаприл у дозі 20 мг 1 раз на добу, значно відрізнялися від показників пацієнтів, які отримували плацебо.

Довготривалий вплив квінаприлу на ріст, статеве дозрівання та загальний розвиток не досліджувався.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування максимальна концентрація квінаприлу у плазмі досягається у межах 1 години. Рівень абсорбції не залежить від прийому їжі. Після абсорбції квінаприл метаболізується до основного активного метаболіту – квінаприлату – і незначних неактивних метаболітів. Максимальна концентрація квінаприлату у плазмі спостерігається приблизно через 2–3 години після перорального прийому квінаприлу. Зв'язування квінаприлу та квінаприлату з білками крові становить приблизно 97 %. Близько 60 % введеної дози квінаприлу виводиться нирками, а 40 % – із калом. Головним чином, квінаприлат видаляється шляхом ниркової екскреції та має період напіввиведення з плазми приблизно 3 години, напівперіод дисоціації АПФ становить близько 26 годин.

У пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких становив до 60 мл/хв, спостерігалась нормальна динаміка рівнів квінаприлу та квінаприлату в плазмі крові. У пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв рівні квінаприлату є вищими, час до досягнення максимального рівня у плазмі крові збільшується, а також подовжується період напіввиведення.

Фармакокінетичні дослідження, проведені за участю пацієнтів із захворюванням нирок термінальної стадії, які перебували на постійному гемодіалізі або на амбулаторному перитонеальному діалізі, продемонстрували, що діаліз лише незначно впливає на виведення квінаприлу та квінаприлату.

Виведення квінаприлату також знижене у пацієнтів літнього віку (>65 років) та у пацієнтів із

серцевою недостатністю тяжкого ступеня. Уповільнене виведення корелює з порушенням функції нирок, яке часто спостерігається у людей літнього віку. Тому у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) або тяжкого (10–30 мл/хв) ступеня і в пацієнтів літнього віку може виникнути потреба у зниженні дози квінаприлу.

Біодоступність.

За результатами визначення лікарського засобу в сечі, ступінь абсорбції квінаприлу після перорального застосування становить приблизно 60 %.

Період годування груддю

У шести жінок, які годують груддю, після разового прийому квінаприлу у дозі 20 мг співвідношення концентрації квінаприлу у грудному молоці та плазмі крові становило 0,12. Квінаприл не виявлявся у грудному молоці через 4 години після прийому. Рівні квінаприлату у грудному молоці були нижчими за межі визначення (<5 мкг/л) у кожен з моментів дослідження. Вважається, що разом з грудним молоком немовля може отримати близько 1,6 % материнської дози квінаприлу.

Діти

Фармакокінетика квінаприлу вивчалася у ході дослідження з разовим застосуванням препарату (0,2 мг/кг) 24 дітям віком від 2,5 місяця до 6,8 року та дослідження з багаторазовим застосуванням препарату (0,016–0,468 мг/кг) 38 дітям віком 5–16 років з середньою масою тіла 66 кг (діти шкільного віку) або 98 кг (підлітки).

Як і в дорослих, квінаприл швидко перетворювався на квінаприлат. Максимальні концентрації квінаприлату, як правило, досягалися через 1–2 години після прийому препарату, після чого знижувалися, причому середній період напіввиведення становив 2,3 години. У немовлят і дітей молодшого віку експозиція після разового прийому 0,2 мг/кг порівнюється з експозицією у дорослих після разового прийому 10 мг. У ході дослідження з багаторазовим застосуванням препарату дітям шкільного віку та підліткам показники AUC і C_{max} квінаприлату лінійно збільшувалися при підвищенні дози квінаприлу у мг/кг маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Серцева недостатність – як допоміжний лікарський засіб у комбінації з діуретиками, особливо при тяжкій серцевій недостатності – у комбінації з препаратами наперстянки.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку або іншої ангіоедеми (наприклад, як результат попереднього лікування інгібіторами АПФ).

- Комбінація з сакубітрилом/валсартаном, через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування препаратом Аккупро® не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Білатеральний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки.
- Стан після трансплантації нирки.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана чи гіпертрофічна кардіоміопатія.
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не застосовувати препарати, що містять аліскірен разом з квінаприлом пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації $GFR < 60$ мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Під час терапії препаратом Аккупро® протипоказане проведення діалізу або гемофільтрації з використанням полі(акрилонітрил, натрій-2-метилалілсульфонат)-високопроникних мембран (наприклад «AN69»), оскільки існує ризик розвитку реакцій гіперчутливості (анафілактоїдних реакцій), включаючи загрозливий для життя шок, під час проведення діалізу або гемофільтрації.

У разі необхідності проведення невідкладного діалізу або гемофільтрації слід спочатку замінити лікарський засіб на інший, такий, що не є інгібітором АПФ, або слід використати альтернативні мембрани для діалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності (у разі гіперхолестеринемії тяжкого ступеня) із застосуванням декстрансульфату та супутнього застосування інгібітору АПФ спостерігалися загрозливі для життя реакції гіперчутливості.

Інколи загрозливі для життя реакції гіперчутливості (наприклад зниження артеріального тиску, задишка, блювання, алергічні шкірні реакції) можуть виникати під час лікування, спрямованого на зменшення або усунення тенденції до розвитку алергічних реакцій (десенсибілізуюча терапія) на токсини комах (такі як жало бджоли чи оси), і супутнього застосування інгібітору АПФ.

У разі необхідності проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) або десенсибілізуючої терапії щодо токсинів комах лікарський засіб слід тимчасово замінити іншими лікарськими засобами, призначеними для лікування артеріальної гіпертензії або серцевої недостатності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наступні взаємодії спостерігалися між препаратом Аккупро® або іншими інгібіторами АПФ при

їх супутньому застосуванні з наведеними нижче речовинами.

Кухонна сіль. Послаблення гіпотензивної дії препарату Аккупро®.

Антигіпертензивні препарати. Потенціювання гіпотензивного ефекту препарату Аккупро®, особливо у разі застосування з діуретиками.

Знеболювальні засоби. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2). Застосування НПЗП (у тому числі інгібіторів ЦОГ-2) може послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ. НПЗП (у тому числі інгібітори ЦОГ-2) та інгібітори АПФ чинять адитивну дію щодо підвищення концентрації калію в сироватці крові та можуть спричиняти погіршення функції нирок. Зазвичай ці ефекти є оборотними. У поодиноких випадках може розвиватися гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (у тому числі пацієнтів, які отримують терапію діуретиками).

Діуретики. Підсилення гіпотензивної дії препарату Аккупро® (рекомендовано зниження початкової дози препарату Аккупро® та медичний нагляд за пацієнтом протягом 2 годин після застосування першої дози препарату Аккупро®).

Літій. Підвищення рівня літію у плазмі крові (необхідний регулярний нагляд!), зростання ризику прояву його кардіо- та нейротоксичності.

Алкоголь. Посилення дії алкоголю, потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Алопуринол, цитостатичні та імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід. Зниження числа лейкоцитів у крові (лейкопенія).

Анестетики. Посилення зниження артеріального тиску (анестезіолога слід повідомити про лікування препаратом Аккупро®).

Пероральні протидіабетичні лікарські засоби (наприклад сульфонілсечовина/бігуанід), інсулін. Посилення цукрознижувального ефекту препаратом Аккупро® (необхідний регулярний нагляд!)

Нейролептики та іміпрамін. Потенціюють гіпотензивний ефект препарату Аккупро®.

Тетрацикліни та інші препарати, що взаємодіють з магнієм. Знижена абсорбція.

Препарати золота. Повідомлялося про рідкісні випадки нітритоїдних реакцій у пацієнтів, які отримували ін'єкції препаратів золота одночасно з терапією інгібіторами АПФ.

Барбітурати. Потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Наркотичні речовини. Посилення зниження артеріального тиску (анестезіолога слід повідомити про лікування препаратом Аккупро®), потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Антациди. Можливе зниження біодоступності квінаприлу.

Калійзберігаючі діуретики, добавки калію або калієвмісні замінники солі.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амilorид), добавки калію або калієвмісні замінники солі можуть викликати значне підвищення рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Слід бути обережними при

одночасному застосуванні квінаприлу з іншими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібний до амілориду. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сульфаметоксазолом/триметопримом у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції нирок асоціювалося з виникненням тяжкої гіперкаліємії. Припускається, що це може бути наслідком взаємодії з триметопримом. Тому комбінація квінаприлу зі згаданими вище лікарськими засобами не рекомендується. Якщо показаний одночасний прийом, ці препарати слід застосовувати з обережністю та часто здійснювати моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Гепарин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та гепарину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, пов'язана з більшою частотою розвитку таких побічних реакцій, як гіпотензія, гіперкаліємія та знижена функція нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні з застосуванням лише РААС-активних засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, функцій нирок, концентрацій електролітів у пацієнтів, які одночасно з квінаприлом застосовують інші активні речовини, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Інші препарати, що можуть спричиняти ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які приймають одночасне лікування мТОР-інгібітором (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або ДПП-IV-інгібітором (наприклад, вілдагліптин), може бути підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Починати застосування мТОР-інгібітору або ДПП-IV-інгібітору слід з обережністю пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ.

Інгібітори неприлізину. Одночасне застосування квінаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне пригнічення неприлізину та АПФ може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози квінаприлу. Застосування квінаприлу не можна починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Одночасне застосування інших інгібіторів неприлізину (наприклад, рацекадотрилу) та квінаприлу також може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Аліскірен. Не застосовувати аліскірен разом з квінаприлом пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю ($GFR < 60$ мл/хв/1,73 м²).

Особливості застосування.

Попередження.

Препарат Аккупро® не слід застосовувати одночасно із використанням мембран із високою

гідравлічною проникністю, вироблених із полі(акрилонітрил, натрію-2-метилалілсульфонату) (наприклад «AN 69») під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрансульфату або під час проведення десенсибілізуючої терапії щодо токсинів комах (див. розділ «Протипоказання»).

Особливі заходи безпеки

Оскільки досвід використання препарату Аккупро® для лікування зазначених далі пацієнтів є недостатнім, цей препарат не слід призначати:

- при дуже тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв);
- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- при первинних захворюваннях печінки або печінковій недостатності.

Препарат Аккупро® можна використовувати лише після дуже ретельної оцінки співвідношення між користю та ризиком та під постійним контролем відповідних клінічних та лабораторно-хімічних параметрів при:

- тяжких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну у межах 10–30 мл/хв);
- клінічно значущій протеїнурії (більше 1 г/добу);
- клінічно значущому дисбалансі електролітів;
- порушеннях імунної реактивності або наявності колагенових захворювань (наприклад системний червоний вовчак, склеродермія);
- одночасному застосуванні препаратів, які пригнічують захисні функції організму (кортикостероїди, цитостатики, антиметаболіти), алопуринолу, прокаїнамідів, літію.

Необхідно перевіряти функцію нирок перед застосуванням препарату Аккупро®.

Зокрема, на початку терапії препарат Аккупро® слід застосовувати лише за умов інтенсивного моніторингу артеріального тиску та/або відповідних лабораторних параметрів:

- пацієнтам із дефіцитом солей та/або рідини;
- пацієнтам зі зниженням функції нирок;
- пацієнтам з артеріальною гіпертензією;
- пацієнтам віком від 65 років;
- пацієнтам із серцевою недостатністю (кардіогенним шоком).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Існують докази, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому застосування подвійної блокади РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (див. розділи «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається вкрай необхідним, її можна здійснювати лише під наглядом спеціаліста та за умов ретельного моніторингу функції нирок, балансу електролітів та артеріального тиску.

Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II.

Симптоматична гіпотензія. Спостерігалися поодинокі випадки виникнення симптоматичної гіпотензії у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою. У пацієнтів з гіпертензією, які отримують квінаприл, гіпотензія імовірно може розвинути у разі втрати рідини внаслідок попередньої терапії діуретиками, дотримання сольової дієти, діалізу, діареї, блювання або у разі тяжкої ренінзалежної гіпертензії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). У разі розвитку симптоматичної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо це необхідно, ввести фізіологічний розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого лікування; однак, якщо така реакція виникла, слід розглянути можливість застосування більш низьких доз препарату Аккупро® або супутнього діуретика.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, у яких існує ризик надмірної гіпотензії, застосування квінаприлу слід розпочинати під ретельним медичним наглядом; за цими пацієнтами слід уважно спостерігати протягом перших двох тижнів лікування та при підвищенні дози квінаприлу.

Аналогічним чином слід застосовувати препарат для лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або порушенням мозкового кровообігу, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або крововиливу у мозок.

Порушення функції нирок. У чутливих пацієнтів внаслідок інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть очікуватися зміни у функціонуванні нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, терапія квінаприлом може призводити до олігурії та/або прогресуючої азотемії та в поодиноких випадках – до гострої ниркової недостатності та/або смерті.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю, які не мали явного вже існуючого захворювання нирок, спостерігалось підвищення (більш ніж в 1,25 раза від верхньої межі норми) рівнів азоту сечовини крові та креатиніну сироватки крові; зазвичай це підвищення було незначним та тимчасовим, зокрема при супутньому застосуванні квінаприлу та діуретика. Рівні азоту сечовини крові та креатиніну сироватки крові були підвищені на 2 % у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували квінаприл як монотерапію, та на 4 % та 3 % відповідно у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували терапію квінаприлом/гідрохлортіазидом. Таке підвищення спостерігається частіше у пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може бути потрібне зниження дози та/або припинення застосування діуретика та/або квінаприлу.

Кашель. У хворих, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі квінаприл, повідомлялося про кашель. Характерно, що кашель був непродуктивним, постійним і зникав після припинення терапії. Виникнення кашлю, індукованого застосуванням інгібіторів АПФ, слід також брати до уваги при диференціальній діагностиці кашлю.

Реакції гіперчутливості. Реакції гіперчутливості можуть виникнути у пацієнтів із наявністю алергії або без неї чи бронхіальної астми в анамнезі, наприклад пурпури, світлочутливості, кропив'янки, некротизуючого ангіїту, задишки, включаючи пневмоніт і набряк легень, та анафілактичних реакцій.

Ангіоневротичний набряк.

Ангіоневротичний набряк голови та шиї. Повідомлялося про випадки виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. Для квінаприлу частота виникнення ангіоневротичного набряку становить 0,1 %. Якщо спостерігаються ларингеальний стридор або ангіоневротичний набряк обличчя, язика або голосової щілини, застосування препарату слід негайно припинити. Пацієнт повинен отримати належну терапію відповідно до загальноприйнятих правил медичної допомоги, ретельний нагляд за пацієнтом слід здійснювати до зникнення набряку. Якщо набряк обмежується обличчям і губами, специфічне лікування у більшості випадків не потрібне; для усунення симптоматики можна застосовувати антигістамінні препарати. Ангіоневротичний набряк, що супроводжується ураженням гортані, може бути летальним. У разі ураження язика, голосової щілини або гортані, яке, імовірно, може спричинити обструкцію дихальних шляхів, одразу ж необхідно призначити відповідну невідкладну терапію, включаючи, але не обмежуючись, підшкірне введення розчину адреналіну (епінефрину) 1:1000 (від 0,3 до 0,5 мл).

Комбінація квінаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози квінаприлу. Застосування квінаприлу не можна починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інших інгібіторів неприлізину (наприклад рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому необхідно ретельно оцінити співвідношення користі й ризику перед початком лікування інгібіторами неприлізину (наприклад рацекадотрилом) пацієнтів, які застосовують квінаприл.

У пацієнтів, які приймають одночасне лікування мТОР (мішень рапаміцину у ссавців)-інгібітором (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або ДПП-IV(дипептидилпептидаза-IV)-інгібітором (наприклад, вілдагліптин), може бути підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку (тобто набряку дихальних шляхів або язика, що супроводжується або не супроводжується утрудненням дихання). Починати застосування мТОР-інгібітору або ДПП-IV-інгібітору слід з обережністю пацієнтам, які вже приймали інгібітори АПФ.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк. У хворих, які застосовували інгібітори АПФ, повідомлялося про випадки інтестинального ангіоневротичного набряку. У цих хворих відзначався біль у животі (що супроводжувався або не супроводжувався нудотою чи блюванням); у деяких пацієнтів випадки ангіоневротичного набряку обличчя в анамнезі були відсутні, а рівень С1-естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку встановлювали за допомогою комп'ютерної томографії чи ультразвукового дослідження органів черевної порожнини або під час хірургічного втручання, при цьому симптоми захворювання зникали після припинення застосування інгібітору АПФ. Слід мати на увазі імовірність інтестинального ангіоневротичного набряку при диференціальній діагностиці пацієнтів з болем у животі, які

застосовують інгібітори АПФ.

Пацієнти з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, не пов'язаного з терапією інгібіторами АПФ, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку під час застосування інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Етнічні особливості. У пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, випадки розвитку ангіоневротичного набряку спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів інших рас. Слід також зазначити, що у ході контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів негроїдної раси вплив інгібіторів АПФ на артеріальний тиск був дещо меншим, ніж в інших пацієнтів.

Нейтропенія/агранулоцитоз. У рідкісних випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося агранулоцитозом і пригніченням кісткового мозку у хворих з артеріальною гіпертензією, проте частіше ці захворювання розвиваються у пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо з супутнім колагенозом.

У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток агранулоцитозу під час лікування квінаприлом. Тому в пацієнтів із колагенозом та/або захворюваннями нирок слід рекомендувати контроль кількості лейкоцитів крові.

Сироватковий калій.

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай не має значущого впливу на стан пацієнтів із нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів із розладами ниркової функції та/або у пацієнтів, які приймають добавки калію (включаючи замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори ангіотензинових рецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, і слід контролювати рівень калію у сироватці крові та функцію нирок у таких пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При супутньому застосуванні квінаприл може зменшувати вираженість гіпокаліємії, спричиненої тіазидними діуретиками.

Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону та подальша гіпонатріємія спостерігалися у деяких пацієнтів, які отримували лікування іншими інгібіторами АПФ. У осіб літнього віку та пацієнтів з ризиком розвитку гіпонатріємії рекомендується регулярно контролювати рівень натрію в сироватці крові.

Порушення функції печінки.

У поодиноких випадках інгібітори АПФ були асоційовані з синдромом, який починав свій розвиток як холестатична жовтяниця, а потім прогресував у фульмінантний некроз печінки (в деяких випадках з летальним наслідком). Для пацієнтів, в яких спостерігається жовтяниця або виражене підвищення рівнів ферментів печінки під час терапії інгібітором АПФ, слід повністю припинити лікування інгібітором АПФ, а також розпочати відповідну діагностику та подальший лікарський нагляд.

Цукровий діабет.

Застосування інгібіторів АПФ може підсилювати чутливість до інсуліну та спричинити гіпоглікемію у хворих на діабет, які приймають пероральні гіпоглікемічні засоби або інсулін. Протягом першого місяця застосування інгібітору АПФ необхідний ретельний глікемічний контроль (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургія/анестезія.

При проведенні серйозних хірургічних втручань або при застосуванні для анестезії засобів, що спричиняють гіпотензію, квінаприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторної секреції реніну. Гіпотензію, причиною розвитку якої вважається цей механізм дії, можна скорегувати шляхом збільшення об'єму крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність. Пацієнткам, які планують завагітніти, слід перейти на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки застосування у період вагітності. У разі виявлення вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ і за необхідності розпочати терапію альтернативними препаратами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат Аккупро® не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). У разі виявлення вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ і за необхідності розпочати терапію альтернативними засобами.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час другого та третього триместру вагітності підвищує потенційні фетотоксичні ефекти (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). У випадку застосування інгібіторів АПФ, з другого триместру вагітності рекомендовано проводити ультразвукову діагностику нирок та черепа. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на наявність гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю.

Дуже обмежені фармакокінетичні дані свідчать про визначення дуже низьких концентрацій препарату у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Незважаючи на те, що ці концентрації розцінюються як клінічно незначні, застосування препарату Аккупро® не рекомендується у період грудного годування недоношених новонароджених і упродовж перших тижнів після пологів з огляду на можливий ризик несприятливого впливу на функцію серцево-судинної системи та нирок у немовляти, а також через недостатній досвід клінічного застосування препарату пацієнткам, що годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікування гіпертензії цим лікарським засобом вимагає регулярного медичного нагляду. Через особливості індивідуальної реакції пацієнтів, у яких можуть виникати такі побічні реакції як сонливість та запаморочення, може порушуватись їхня здатність керувати автомобілем або іншими механізмами, особливо на початку лікування, під час збільшення дози, при переході на іншу терапію, так само як при взаємодії з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Препарат Аккупро® можна застосовувати незалежно від прийому їжі; добову дозу можна застосовувати за один раз або розділяти на 2 прийоми. Тривалість застосування визначає лікар.

Дози.

Примітки.

На початку лікування препаратом Аккупро® може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску, зокрема у пацієнтів із дефіцитом солей та/або рідини (наприклад у випадку блювання, діареї, лікування діуретиками), серцевою недостатністю, гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією або тяжкою артеріальною гіпертензією.

Якщо це можливо, перед початком лікування препаратом Аккупро® слід скоригувати дефіцит солей та/або рідини або відповідним чином зменшити дозу чи припинити застосування діуретика. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати з найнижчої разової дози 2,5 мг квінаприлу вранці та здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску.

Після застосування першої дози, а також у разі підвищення дози квінаприлу та/або петльових діуретиків слід здійснювати медичний нагляд впродовж щонайменше 6 годин з метою уникнення розвитку неконтрольованої гіпотензивної реакції.

Пацієнтам зі злоякісною артеріальною гіпертензією або тяжкою серцевою недостатністю коригування терапії препаратом Аккупро® слід здійснювати в умовах лікарні.

В інших випадках слід дотримуватися нижчезазначених рекомендацій із дозування, якщо не призначено інше.

Есенціальна гіпертензія. Зазвичай початкова доза становить 10 мг квінаприлу на добу. Якщо ця доза не призводить до нормалізації тиску, її можна збільшити до 20 мг на добу. Цю дозу можна прийняти за один раз або розділити на 2 прийоми (вранці та ввечері). Збільшувати дозу протягом 3 тижнів небажано. Зазвичай підтримуюча доза становить 10 мг квінаприлу на день, максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу двічі на день (40 мг).

Серцева недостатність. Препарат Аккупро® можна застосовувати як доповнення до терапії діуретиками або серцевими глікозидами. Рекомендована початкова доза квінаприлу становить 2,5 мг вранці та ввечері. Дозування можна збільшувати тільки поступово, залежно від індивідуальної реакції пацієнта на лікування. Зазвичай підтримуюча доза становить 10–20 мг квінаприлу на день, максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу двічі на день.

Помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) та пацієнти віком від 65 років.

Початкова доза становить 5 мг квінаприлу, підтримуюча доза зазвичай становить 5–10 мг квінаприлу на день. Максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу на день.

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв).

Початкова доза становить 2,5 мг квінаприлу (відповідно ½ таблетки, вкритої плівковою оболонкою, Аккупро® 5 мг), підтримуюча доза, як правило, також 2,5 мг квінаприлу на день (відповідно ½ таблетки, вкритої плівковою оболонкою, Аккупро® 5 мг). Максимальна доза становить 5 мг квінаприлу на день. Інтервал між двома дозами повинен бути щонайменше 24 години у зв'язку з подовженим періодом напіввиведення.

Діти.

Наявні на сьогодні дані щодо застосування квінаприлу дітям наведено у розділах «Фармакокінетика» та «Фармакодинаміка»; однак рекомендації стосовно дозування відсутні.

Передозування.

Дані про передозування квінаприлом відсутні. Найвірогіднішим клінічним проявом передозування можуть бути симптоми тяжкої артеріальної гіпотензії, що вимагають внутрішньовенного введення розчинів для збільшення об'єму циркулюючої крові.

Гемодіаліз і перитонеальний діаліз не мають істотного впливу на виведення квінаприлу та квінаприлату.

Симптоматичну та підтримуючу терапію необхідно проводити відповідно до загальноприйнятих принципів медичної допомоги.

Побічні реакції.

Категорії частоти побічних реакцій виражені як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), дуже рідко ($\geq 1/10\,000$), частота невідома (неможливо встановити на підставі наявних даних).

Зазначені нижче побічні реакції спостерігалися під час лікування препаратом Аккупро® або іншими інгібіторами АПФ.

Загальні розлади: часто – біль у грудях, підвищена втомлюваність, астенія; нечасто – жар, генералізований набряк, периферичний набряк.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактоїдні реакції.

З боку серця: нечасто – стенокардія, відчуття серцебиття, тахікардія, набряк, інфаркт міокарда; дуже рідко – серцеві аритмії, церебральний інсульт.

З боку судин: часто (особливо на початку лікування препаратом Аккупро® і у разі сольового дефіциту та/або дефіциту рідини, наприклад, внаслідок блювання, діареї, попереднього лікування діуретиками, у разі серцевої недостатності або тяжкої артеріальної гіпертензії, а також у разі підвищення дози препарату Аккупро® та/або діуретиків) – надмірне зниження артеріального тиску (артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія) з такими симптомами, як запаморочення, відчуття слабкості, порушення зору, яке у поодиноких випадках супроводжується втратою свідомості (синкопе); нечасто – вазодилатація, транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу; частота невідома – ортостатична гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль у животі (у верхніх відділах), фарингіт, порушення травлення; нечасто – сухість у роті або горлі, метеоризм, панкреатит (іноді летальний), запор, анорексія; рідко – зміна смаку, глосит; дуже рідко – ілеус, інтестинальний ангіоневротичний набряк.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – тромбоцитопенія; частота невідома – нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку психіки/нервової системи: часто – головний біль, млявість, знесилення, безсоння, парестезія, підвищена стомлюваність, запаморочення; нечасто – депресія, нервозність, сонливість, порушення сну, відчуття поколювання, порушення рівноваги, сплутаність свідомості, мінуща втрата смаку; рідко – синкопе.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – алергічні шкірні реакції, такі як екзантема; нечасто – алопеція, підвищене потовиділення, пемфігус, свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк губ, обличчя та/або кінцівок (у рідкісних випадках з ураженням гортані, язика/глотки (див. заходи невідкладної допомоги)), кропив'янка та фоточутливість; рідко – мультиформна еритема; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як псоріазоподібні зміни з боку шкіри, припливи, діафорез, оніхолізіс, посилення симптомів синдрому Рейно; частота невідома – синдром Стівенса – Джонсона, ексfolіативний дерматит, епідермальний некроліз.

У разі підозри на розвиток тяжких шкірних реакцій слід негайно звернутися до лікаря та при необхідності припинити лікування препаратом Аккупро®.

Примітка: пацієнти негроїдної раси мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Зміни з боку шкіри можуть супроводжуватися гарячкою, болем у м'язах і суглобах (міалгія, артралгія, артрит), запаленням судин (васкуліт), запаленням серозних тканин і певними змінами лабораторних показників (еозинофілія, лейкоцитоз та/або підвищення титрів антинуклеарних антитіл, підвищення ШОЕ).

З боку нирок і сечовивідних шляхів: часто – порушення функції нирок; нечасто – інфекція сечовивідних шляхів, протеїнурія (інколи із супутнім погіршенням функції нирок); дуже рідко – гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – імпотенція; рідко – еректильна дисфункція.

З боку органів зору: нечасто – амбліопія; дуже рідко – затуманений зір.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – дзвін у вухах, вертиго.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – біль у спині, міалгія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, подразнюючий кашель, задишка, риніт; нечасто – синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, еозинофільна пневмонія; рідко – спрага; частота невідома – бронхоспазм.

В окремих випадках ангіоневротичний набряк, що розповсюджувався на верхні дихальні шляхи спричиняв летальну обструкцію дихальних шляхів.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – гепатит; дуже рідко – холестатична жовтяниця або порушення функції печінки (у разі розвитку жовтяниці або помітного підвищення рівнів печінкових ферментів терапію інгібітором АПФ слід припинити).

Спадкові, сімейні та генетичні розлади

Див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Лабораторні та інструментальні дослідження: часто – зниження концентрації гемоглобіну, гематокриту, кількості лейкоцитів або тромбоцитів, а також, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, підвищення концентрацій сечовини або креатиніну у сироватці крові (більш імовірно у пацієнтів, які отримують супутнє лікування діуретиками, аніж у пацієнтів, які отримують монотерапію квінаприлом; часто має оборотний характер у разі продовження лікування), підвищення концентрації калію, зниження концентрації натрію в сироватці крові; нечасто – може розвиватися анемія, еозинофілія, у поодиноких випадках – навіть панцитопенія, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, колагенозом або супутньою терапією алопуринолом, прокаїнамідом або певними лікарськими засобами, які пригнічують захисні реакції організму; дуже рідко – гемоліз, підвищення концентрацій білірубіну та печінкових ферментів; частота невідома – у пацієнтів із вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спостерігалися окремі випадки гемолітичної анемії.

У пацієнтів із цукровим діабетом спостерігалось підвищення рівня калію в сироватці крові. Можливе підсилення протеїнурії.

З боку метаболізму та харчування: часто – гіперкаліємія; частота невідома – гіпонатріємія.

Примітки.

Контроль зазначених вище лабораторних показників слід здійснювати перед початком лікування та через регулярні проміжки часу під час лікування препаратом Аккупро®. Слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові та кількості формених елементів крові, особливо на початку лікування та в пацієнтів групи ризику (пацієнти з порушенням функції нирок, колагенозом, пацієнти, які отримують лікування імуносупресивними засобами, цитостатиками, алопуринолом, прокаїнамідом, глікозидами наперстянки, глюкокортикоїдами, проносними засобами, пацієнти літнього віку).

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону та подальша гіпонатріємія

спостерігалися у деяких пацієнтів, які отримували лікування іншими інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо виникають такі симптоми, як підвищення температури тіла, набрякання лімфовузлів та/або запалення горла, слід негайно визначити кількість лейкоцитів крові.

При застосуванні інших інгібіторів АПФ були зареєстровані випадки васкуліту та гінекомастії; не виключено, що ці побічні реакції розвиваються в особливих групах пацієнтів.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу постійно відстежувати співвідношення користі та ризиків застосування препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістерній упаковці, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина/

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.