

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АККУПРО® (ACCUPRO®)

Склад:

діюча речовина: квінаприл;

1 таблетка містить квінаприлу гідрохлориду, що еквівалентно 5 мг або 10 мг, або 20 мг, або 40 мг квінаприлу;

допоміжні речовини:

для таблеток по 5 мг, 10 мг або 20 мг: магнію карбонат; желатин; лактоза, моногідрат; крошпівідон; магнію стеарат; Орадру білий ОУ-S-7331: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), гідроксипропілцелюлоза, макрогол 400; віск канделільський;

для таблеток по 40 мг: магнію карбонат; желатин; лактоза, моногідрат; крошпівідон; магнію стеарат; Орадру коричневий У-5-9020G: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 400; віск канделільський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: білі, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з лінією розлому та тисненням 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 тисненням маркуванням «10» на одній стороні;

таблетки 20 мг: білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з лінією розлому з обох сторін та тисненням маркуванням «20» на одній стороні;

таблетки 40 мг: червоно-коричневі, овальні, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням маркуванням «40» на одній стороні та «PD 535» на іншій стороні.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09А А06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Квінаприл швидко деетерифікується до квінаприлату (дикислоти квінаприлу, основного метаболіту), потужного інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

АПФ являє собою пептидилдипептидазу, яка каталізує перетворення ангіотензину І у вазоконстриктор ангіотензин ІІ, що бере участь у регулюванні судинного тонуусу та реалізує свій вплив різними шляхами, у тому числі шляхом стимуляції секреції альдостерону корою надниркових залоз. Механізм дії квінаприлу у людей і тварин полягає в інгібуванні циркуляції та тканинної активності АПФ і, як результат, у зниженні вазопресорної дії та секреції альдостерону.

У дослідженнях на тваринах антигіпертензивний ефект квінаприлу характеризується тривалішою інгібіторною дією на циркулюючий АПФ, у той час як інгібування тканинної активності АПФ тісніше корелює з тривалістю антигіпертензивного ефекту. Введення пацієнтам з гіпертензією, від помірної до тяжкої, 10-40 мг квінаприлу призводить до зниження артеріального тиску як у положенні сидячи, так і стоячи, з мінімальним впливом на серцевий ритм. Антигіпертензивна активність починається у межах однієї години, а максимальні ефекти досягаються через 2-4 години після прийому препарату. Деякі пацієнти для досягнення максимального ефекту зниження артеріального тиску можуть потребувати двох тижнів лікування. При застосуванні рекомендованих доз антигіпертензивна дія препарату підтримується у більшості пацієнтів протягом 24-годинного інтервалу між прийомами препарату та зберігається протягом тривалого часу лікування.

У рандомізованому дослідженні з застосуванням квінаприлу у цільових дозах 2,5; 5; 10 і 20 мг, які проводили з участю 112 дітей і дорослих 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 (другорядна ціль при

оцінці ефективності), на 2-му тижні спостерігалася 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 внутрішнього застосування максимальні концентрації Аккупро® у плазмі досягаються у межах 1 години. Обсяг абсорбції становить приблизно 60 % і не залежить від їжі. Після абсорбції Аккупро® деєтерифікується до основного активного метаболіту, квінаприлату і незначних неактивних метаболітів. Очевидний період напіввиведення Аккупро® становить приблизно 1 годину. Максимальні концентрації квінаприлату у плазмі спостерігаються приблизно через 2 години після перорального введення квінаприлу. Головним чином, квінаприлат видаляється шляхом ниркової екскреції та має напівперіод ефективної акумуляції приблизно 3 години. У пацієнтів із нирковою недостатністю і кліренсом креатиніну ≤ 40 мл/хв максимальна і залишкова концентрація квінаприлату підвищена, час до максимальної концентрації збільшений, очевидний період напіввиведення подовжений, а рівноважний стан може досягатися з затримкою. Виведення квінаприлату також знижене в пацієнтів літнього віку (>65 років) і добре корелює з порушенням функції нирок, яке часто спостерігається у людей літнього віку. У хворих на алкогольний цироз печінки концентрації квінаприлату знижені внаслідок порушення деєтерифікації Аккупро®.

Дослідження на щурах продемонстрували, що Аккупро® та його метаболіти не перетинають гематоенцефалічний бар'єр.

Період годування груддю

Після одноразового прийому квінаприлу у дозі 20 мг у шести жінок, які годують груддю, співвідношення концентрації квінаприлу у молоці та плазмі крові становило 0,12. Квінаприл не виявлявся у молоці через 4 години після введення. Рівні квінаприлату у молоці не піддавалися виявленню (<5 мкг/л) у жоден з моментів дослідження. Вважається, що разом з грудним молоком немовля може отримати близько 1,6% материнської дози квінаприлу, скориговані відповідно до ваги.

Фармакокінетика квінаприлу вивчалася у ході дослідження з одноразовим введенням препарату (0,2 мг/кг) 24 дітям у віці від 2,5 місяця до 6,8 року та дослідження з багаторазовим введенням препарату (0,016-0,468 мг/кг) 38 дітям у віці 5-16 років з середньою вагою 66-98 кг.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Лікування застійної серцевої недостатності при застосуванні у комбінації з діуретиками та/або серцевими глікозидами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, у тому числі, пов'язаного з попередньою терапією інгібіторами АПФ.

Аккупро® протипоказаний пацієнтам зі спадковим/ідіопатичним ангіоневротичним набряком.

Пацієнти з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки

Пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом аортального або мітрального клапана

Пацієнти після трансплантації нирки

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Первинний гіперальдостеронізм

Під час терапії протипоказане проведення діалізу або гемофільтрації з використанням поліакрилонірильних мембран з високою інтенсивністю потоку («AN69»), оскільки існує ризик розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи шок. У разі необхідності проведення гемодіалізу, слід замінити лікарський засіб на препарат, який не є інгібітором АПФ, або слід використати альтернативні мембрани для діалізу.

Небезпечні для життя реакції гіперчутливості спостерігалися у пацієнтів, яким проводили аферез ліпопротеїдів низької щільності з декстрин-сульфатною абсорбцією. Цей метод не слід застосовувати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ.

Пацієнти, які отримували інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії отрутою перетинчастокрих, спостерігалися небезпечні для життя реакції гіперчутливості (такі як зниження артеріального тиску, задишка, блювання, алергічні реакції на шкірі). Цих реакцій уникали шляхом застосування альтернативної терапії перед проведенням десенсибілізації.

Дитячий вік.

Квінаприл не можна використовувати вагітним жінкам; жінкам, які планують вагітність, або жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні контрацептивні засоби. Квінаприл можна застосовувати жінкам репродуктивного віку тільки у тому випадку, якщо настання вагітності малоімовірне, і вони були проінформовані про можливу небезпеку для плода (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не застосовувати аліскірен разом з квінаприлом у пацієнтів з нирковою недостатністю ($GFR < 60$ мл/хв./1,73 м²).

Особливі заходи безпеки.

Оскільки досвід використання Аккупро® для лікування зазначених далі пацієнтів є недостатнім, цей препарат не повинен призначатись:

При серйозній нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв.)

Під час процедури діалізу

При первинних захворюваннях та недостатності функції печінки

Аккупро® можна використовувати лише після дуже ретельної оцінки співвідношення між корисністю та ризиком та під постійним контролем характерних клінічних та лабораторно-хімічних параметрів для:

Серйозних порушень функції нирок (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв.)

Клінічно значущою протеїнурією (більше ніж 1г/добу)

Клінічно значущим дисбалансом електролітів

Порушенням імунної реактивності або наявністю колагенових захворювань (системний червоний вовчак, склеродермія)

Одночасне застосування препаратів, які пригнічують захисні функції організму (кортикостероїди, цитостатики, антиметаболіти), алопуринолу, прокаїнамідів, літію

Необхідно перевіряти функцію нирок перед застосуванням препарату Аккупро®

Аккупро® не можна застосовувати пацієнтам з аортальним стенозом або обструкцією вихідного тракту.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі з використанням поліакрилонітрильних мембран з високою інтенсивністю потоку («AN69»), з високою імовірністю можуть зазнавати анафілактоїдних реакцій при одночасному лікуванні інгібіторами АПФ. Слід уникати цього поєднання, застосовуючи альтернативні антигіпертензивні препарати або альтернативні мембрани для гемодіалізу. Подібні анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які піддавалися аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстран-сульфатною абсорбцією. Цей метод не слід застосовувати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ.

Порушення функції печінки.

Квінаприл у комбінації з діуретиком слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки невеликі зміни водно-електролітного балансу можуть зумовити розвиток печінкової коми. Метаболізм квінаприлу до квінаприлату зазвичай відбувається за рахунок печінкової естерази.

У хворих на алкогольний цироз печінки концентрації квінаприлату знижені внаслідок порушення деестерифікації квінаприлу.

Інгібітори АПФ рідко пов'язуються із синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і розвивається до блискавичного некрозу печінки (у деяких випадках – летального). Пацієнти, у яких під час терапії інгібітором АПФ спостерігається жовтяниця або явно підвищені рівні ферментів печінки, повинні припинити прийом квінаприлу та одержати належну медичну допомогу.

Кашель.

У хворих, які застосовували інгібітори АПФ, інколи виникав кашель. Зазвичай кашель був непродуктивним, постійним і зникав після припинення терапії. Виникнення кашлю, індукованого застосуванням інгібіторів АПФ, слід брати до уваги при диференціальній діагностиці кашлю.

Хірургія/анестезія.

При проведенні серйозних хірургічних втручань або при застосуванні для анестезії засобів, що викликають 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 форми взаємодій»).

Гіперкаліємія та калійзберігаючі діуретики.

У пацієнтів, які отримують квінаприл у якості монотерапії, можуть підвищуватися рівні калію в сироватці крові. При супутньому застосуванні квінаприл може знижувати гіпокаліємію, викликану тіазидними діуретиками. Через ризик подальшого потенціювання зростання рівня калію в сироватці крові рекомендується з обережністю розпочинати комбіновану терапію з калійзберігаючими діуретиками та ретельно контролювати рівні калію в сироватці крові пацієнта (див. «Гіпотензія» вище та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діабет.

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

Анафілактичні реакції. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії отрутою перетинчастокрих, спостерігалися небезпечні для життя анафілактичні реакції. Цих реакцій уникали шляхом тимчасового утримання від застосування інгібіторів АПФ перед кожною десенсибілізацією.

У хворих із нирковою недостатністю контроль функції нирок під час терапії слід здійснювати у міру необхідності, хоча в більшості пацієнтів функція нирок не зміниться або, можливо, покращиться.

У чутливих осіб, як наслідок інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, можуть очікуватися зміни у функціонуванні нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, терапія інгібіторами АПФ, включаючи квінаприл, може бути пов'язана з олігурією та/або прогресуючою азотемією та рідко — з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком.

Період напіввиведення квінаприлату подовжений внаслідок зниження кліренсу креатиніну. Пацієнти з кліренсом креатиніну <40 мл/хв. потребують нижчої початкової дози квінаприлу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дозу для таких пацієнтів слід титрувати від нижчої до вищої, ґрунтуючись на ефекті клінічній відповіді. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок, хоча початкові дослідження не продемонстрували здатності квінаприлу викликати подальше погіршення функції нирок.

У ході клінічних досліджень у деяких гіпертензивних пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії після терапії інгібітором АПФ спостерігалось підвищення азоту сечовини крові та креатиніну сироватки крові. Це підвищення було майже завжди зворотним після припинення застосування інгібітора АПФ та/або діуретиків. У таких пацієнтів слід спостерігати за функцією нирок протягом перших кількох тижнів терапії.

У деяких пацієнтів з гіпертензією або серцевою недостатністю та без видимого існуючого раніше захворювання нирок виникали підвищення ($>1,25$ разу від верхньої межі норми) азоту сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначні та тимчасові, особливо при супутньому застосуванні квінаприлу та діуретиків; при застосуванні квінаприлу у якості монотерапії такі підвищення відзначалися у 4 % та 3 % пацієнтів відповідно. З більш високою імовірністю це явище може розвинути у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок. Може знадобитися зниження дози та/або припинення застосування діуретиків і/або квінаприлу.

Досвід застосування препарату у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <10 мл/хв.) недостатній. Застосування препарату цієї категорії хворих не рекомендується.

Ангіоневротичний набряк. Повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Якщо мають місце 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. У випадках, коли набряк обмежується обличчям і губами, специфічне лікування у більшості випадків не потрібне; для усунення симптоматики застосовувати антигістамінні препарати. Ангіоневротичний набряк, що супроводжується ураженням гортані, може бути летальним. У випадках ураження язика, голосової щілини або гортані, яке, імовірно, може спричинити обструкцію дихальних шляхів, одразу ж необхідно призначити відповідну невідкладну терапію, наприклад підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (від 0,3 до 0,5 мл).

У пацієнтів, які приймають одночасне лікування мТОР-інгібітором (наприклад темсіролімус) або ДПП-IV-інгібітором (наприклад відлагліптин), може бути підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Починати застосування мТОР-інгібітора або ДПП-IV-інгібітора слід з обережністю пацієнтам, які вже приймали інгібітори АПФ.

Етнічні особливості.

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

Інтестинальний ангіоневротичний набряк. У хворих, які застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися 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 інгібітора АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк слід мати на увазі при диференціальній діагностиці пацієнтів з болем у животі, які застосовують інгібітори АПФ.

Гіпотензія. У пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою, які отримували Аккупро®, симптоматична гіпотензія розвивалася рідко, проте вона може розвинути як наслідок терапії інгібіторами АПФ, особливо у пацієнтів зі зниженим водно-сольовим балансом, наприклад таких, які раніше приймали діуретики, дотримувалися низькосольової дієти або перебували на діалізі. У разі розвитку симптоматичної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо це необхідно, ввести фізіологічний розчин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого лікування; однак, якщо така реакція виникла, слід розглянути можливість застосування більш низьких доз квінаприлу або супутнього діуретика.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, для яких існує ризик надмірної гіпотензії, застосування квінаприлу слід розпочинати у рекомендованій дозі під ретельним медичним наглядом; за цими пацієнтами слід уважно спостерігати протягом перших двох тижнів лікування та щоразу 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 крововилив у мозок.

Нейтропенія/агранулоцитоз. У рідкісних випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося агранулоцитозом і пригніченням кісткового мозку у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією, проте частіше ці захворювання відзначаються у пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо з супутнім колагеновим захворюванням. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, пацієнти з колагеновим захворюванням і/або нирковою недостатністю потребують регулярного контролю кількості лейкоцитів.

Вагітність. Не слід розпочинати застосування інгібіторів АПФ у період вагітності. Крім випадків, коли продовження терапії інгібіторами АПФ є необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні перейти до застосування альтернативних антигіпертензивних препаратів зі встановленим профілем безпеки при застосуванні у період вагітності. У разі виявлення вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ, і при необхідності розпочати терапію альтернативними препаратами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

До складу препарату Аккупро® входить лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю призначати Аккупро® хворим котрі знаходяться на малосольовій або безсольовій дієті оскільки підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Тетрациклін та інші препарати, що взаємодіють з магнієм. Було встановлено, що через присутність карбонату магнію у складі Аккупро® застосування цього препарату разом з тетрацикліном у здорових добровольців призводило до зниження абсорбції тетрацикліну на 28-37 %. Рекомендується уникати одночасного застосування з тетрацикліном.

Супутня терапія діуретиками. Пацієнти, які приймають діуретики, можуть іноді відчувати надмірне зниження артеріального тиску після початку застосування Аккупро®. Таку гіпотензивну дію можна ефективно мінімізувати, відмінивши діуретик або збільшивши споживання солі за кілька днів перед початком застосування Аккупро®. Якщо відмінити діуретик неможливо, слід забезпечити медичний нагляд протягом двох годин після прийому початкової дози препарату (див. розділ «Особливі заходи безпеки» та розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарати, які підвищують рівень калію в сироватці крові. Квінаприл — це інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, здатний знижувати рівень альдостерону, що, у свою чергу, може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові. Супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію та солей калію вимагає обережності та належного контролю рівнів калію в сироватці крові. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, у пацієнтів, які отримують квінаприл у якості монотерапії, можуть підвищуватися рівні калію в сироватці крові. При супутньому застосуванні квінаприл може зменшувати гіпокаліємію, викликану тiazидними діуретиками.

Хірургія/анестезія. Незважаючи на відсутність даних, що свідчать про взаємодію Аккупро® з анестетиками, які викликають гіпотензію, застосовувати цей препарат у разі проведення серйозних хірургічних втручань або при застосуванні анестезії слід з обережністю, оскільки встановлено, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту блокують утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторної секреції реніну. Це може призвести до гіпотензії, яка піддається корекції шляхом збільшення об'єму крові.

Літій. Підвищені рівні літію в сироватці крові та симптоми літійової токсичності спостерігалися у пацієнтів, які одночасно отримували літійову терапію та інгібітори АПФ, через здатність цих речовин викликати втрату натрію. Супутнє застосування цих препаратів слід здійснювати з обережністю; рекомендований частий контроль рівня літію в сироватці крові. Одночасне застосування діуретика з цими препаратами може збільшити ризик літійової токсичності.

Нестероїдні протизапальні препарати, у тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2). У пацієнтів літнього віку, у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (у тому числі у результаті терапії діуретиками) або у пацієнтів з порушенням функції нирок одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, з інгібіторами АПФ, включаючи квінаприл, може призвести до погіршення функції нирок, у тому числі до гострої ниркової недостатності. Зазвичай ці явища мають зворотний характер. Пацієнти, які отримують квінаприл і нестероїдні протизапальні препарати, потребують періодичної перевірки функції нирок.

У результаті застосування нестероїдних протизапальних препаратів антигіпертензивна дія інгібіторів АПФ, у тому числі квінаприлу, може бути ослаблена.

Нейролептики та іміпрамін. Потенціюють гіпотензивний ефект Аккупро®.

Препарати золота.

Повідомлялося про рідкісні випадки нітритоїдних реакцій (симптоми яких включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання та гіпотензію) у пацієнтів, які отримували ін'єкції препаратів золота (наприклад натрію ауротіомалат) одночасно з інгібіторами АПФ.

Алопуринол, цитостатичні та імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід.

Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищеного ризику лейкопенії.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні речовини. Можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Інші гіпертензивні препарати. Не виключається можливість адитивного ефекту або потенціювання.

Антациди. Можливе зниження біодоступності Аккупро®.

Протидіабетичні препарати (пероральні гіпоглікемічні засоби та інсулін). Застосування інгібіторів АПФ може підсилювати чутливість до інсуліну та викликати гіпоглікемію у хворих на діабет, які приймають пероральні гіпоглікемічні засоби та інсулін. Необхідний ретельний глікемічний контроль.

У пацієнтів, які приймають одночасне лікування мТОР-інгібітором (наприклад темсіролімус) або ДПП-IV-інгібітором (наприклад вілдагліптин), може бути підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Починати застосування мТОР-інгібітора або ДПП-IV-інгібітора слід з обережністю пацієнтам, які вже приймали інгібітори АПФ.

Не застосовувати аліскірен разом з квінаприлом у пацієнтів з нирковою недостатністю (GFR < 60 мл/хв./1,73 м²).

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування квінаприлу протипоказане вагітним жінкам; жінкам, які планують вагітність, або жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні контрацептивні засоби. Квінаприл можна застосовувати жінкам репродуктивного віку тільки у тому випадку, якщо настання вагітності мало ймовірно, і вони були проінформовані про можливу небезпеку для плода (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування інгібіторів АПФ під час вагітності асоціюється з ризиком розвитку фетальних та неонатальних порушень із можливістю загибелі плоду і новонародженого. Застосування інгібіторів АПФ супроводжується підвищеним ризиком розвитку вад серцево-судинної системи і центральної нервової системи плоду. Крім того, на фоні застосування інгібіторів АПФ описані випадки передчасних пологів, гіпотонії, порушення функції нирок (у тому числі, ниркової недостатності), гіпоплазія кісток черепа, маловоддя, контрактури кінцівок, черепно-лицьові деформації, розвиток гіпоплазії легень, затримка внутрішньоутробного росту, відкритої артеріальної протоки, а також випадки загибелі плоду та/або смерті

новонароджених. У разі виявлення вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ і, при необхідності, розпочати терапію альтернативними препаратами.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на наявність гіпотензії, олігоурії та гіперкаліємії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливі заходи безпеки»). У разі розвитку олігоурії слід вжити заходи, направлені на підтримку артеріального тиску та ниркової перфузії.

Період годування груддю.

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації препарату у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Незважаючи на те, що ці концентрації розцінюються як клінічно незначні, застосування Аккупро® не рекомендується у період грудного годування недоношених новонароджених упродовж перших тижнів після пологів з огляду на гіпотетичний ризик несприятливого впливу на функцію серцевосудинної системи та нирок, а також через недостатній досвід клінічного застосування препарату у цих пацієнтів.

Застосування Аккупро® жінкам, які годують немовлят більш старшого віку, можливе в тому разі, якщо таке лікування вважається необхідним, при цьому за дитиною слід наглядати з метою виявлення побічних ефектів.

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

Лікування гіпертензії цим лікарським засобом вимагає регулярного медичного нагляду. Через відмінності індивідуальних реакцій, цей лікарський засіб може порушити здатність деяких пацієнтів керувати автомобілем або використовувати іншу техніку, особливо, на початку лікування або при переході на іншу терапію.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна гіпертензія. Зазвичай початкова доза становить 10 мг квінаприлу на добу. Якщо ця доза не призводить до нормалізації тиску, доза може бути збільшена на 20 мг на добу. Цю дозу можна прийняти як одноразову або розділити на два прийоми (вранці та ввечері). Збільшувати дозу протягом 3-х тижнів небажано. Зазвичай підтримуюча доза становить 10-20 мг квінаприлу на день, максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу двічі на день (40 мг).

Серцева недостатність. Аккупро застосовують як доповнення до терапії діуретиками та/або серцевими глікозидами. Рекомендована початкова доза Аккупро® становить 2,5 мг. Дозування можливо 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. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв.) та пацієнти старше 65 років.

Початкова доза становить 5 мг квінаприлу, підтримуюча доза зазвичай 5-10 мг квінаприлу на день.

Максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу на день.

Важке порушення функції нирок (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв.).

Початкова доза становить 2,5 мг квінаприлу (відповідно ½таблетки, покритої плівковою оболонкою, Аккупро 5 мг), підтримуюча доза, як правило, також 2,5 мг квінаприлу на день (відповідно ½таблетки, покритої плівковою оболонкою, Аккупро 5 мг). Максимальна доза становить 5 мг квінаприлу на день (відповідно 1 таблетка, покрита плівковою оболонкою, Аккупро 5 мг). Інтервал між двома дозами повинен бути щонайменше 24 години у зв'язку з тривалим періодом напіврозпаду.

Діти.

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

Передозування.

Дані про передозування у людей відсутні. Найвірогіднішим клінічним проявом передозування можуть бути симптоми тяжкої артеріальної гіпотензії, що вимагають внутрішньовенного введення плазмозамінних розчинів.

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

Проводити симптоматичну та підтримуючу терапію необхідно відповідно до загальноприйнятих принципів медичної допомоги.

Побічні реакції.

Дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/100$), непоширені (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), дуже рідкісні ($\leq 1/10\,000$), невідомо (неможливо встановити на підставі наявних даних).

<u>Небажаний ефект</u>	
<u>Клас системи органів</u>	
<i>З боку системи кровотворення та лімфатичної системи</i>	
Непоширені	Тромбоцитопенія
Рідкісні	Гіпонатремія
Невідомо	Нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
<i>З боку імунної системи</i>	
Невідомо	Анафілактоїдна реакція
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	
Поширені	Гіперкаліємія
<i>З боку психіки</i>	
Поширені	Безсоння
Непоширені	Нервозність, депресія, сплутаність свідомості
<i>З боку нервової системи</i>	
Поширені	Запаморочення, головний біль, сонливість, стомлюваність, безсоння, парестезія
Непоширені	Депресія, нервозність, порушення рівноваги, порушення сну, сплутаність свідомості, непритомність, порушення мозкового кровообігу/внутрішньомозковий крововилив
Рідкісні	Синкопе
<i>З боку органів зору</i>	
Непоширені	Амбліопія
Дуже рідкісні	Розмитість зору
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
Непоширені	Дзвін у вухах, запаморочення
<i>З боку серця</i>	
Рідкісні	Серцебиття, стенокардія, тахікардія, набряк, інфаркт міокарда
	Аритмія
Дуже рідкісні	
<i>З боку судинної системи</i>	
Поширені	Гіпотензія, ортостатична гіпотензія, з ткими симптомами: запаморочення, відчуття слабкості, порушення зору, синкопе
Непоширені	Розширення кровоносних судин
Рідкісні	Непритомність
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>	
Поширені	Кашель, фарингіт, задишка, риніт
Непоширені	Синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, Еозинофільний пневмоніт
Невідомо	Бронхоспазм
	В окремих випадках ангіоневротичний набряк з ураженням верхніх дихальних шляхів викликав летальну обструкцію дихальних шляхів
<i>З боку органів шлунково-кишкового тракту</i>	
Поширені	Нудота, блювота, діарея, диспепсія, біль у животі, порушення травлення

Непоширені	Сухість у роті або горлі, метеоризм, спрага, панкреатит (іноді фатальний), запор, анорексія
Рідкісні	Зміна смаку, глосит
Дуже рідкісні	Непрохідність кишечника, інтестинальна ангіоедема
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Непоширені	Гепатит
Дуже рідкісні	Холестатична жовтяниця,
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	
Поширені	Алергічні шкірні реакції такі як екзантема
Непоширені	Свербіж, висипання, підвищене потовиділення, ангіоневротичний набряк губ, обличчя, кінцівок, гортані, язика/глотки, алопеція, кропив'янка, фотосенсибілізація.
Рідкісні	Поліморфна еритема, потенціяція симптомів Рейно
Дуже рідкісні	Псоріазоподібні висипи, пухирчатка, оніхолізис, підвищене потовиділення,
Невідомо	Синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, епідермальний некроліз
Явища з боку шкіри можуть супроводжуватися лихоманкою, болем у м'язах суглобах (міальгія, артралгія, артрит), запаленням судин (васкуліт), запаленням серозних тканин і певними змінами лабораторних показників (еозинофілія, лейкоцитоз та/або підвищення титрів антинуклеарних антитіл, підвищення ШОЕ).	
<i>З боку кістково-м'язового апарату, сполучної тканини та кісток</i>	
Поширені	Біль у спині, міальгія
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	
Поширені	Порушення функції нирок
Непоширені	Інфекція сечовивідних шляхів, протеїнурія
Дуже рідкісні	Гостра ниркова недостатність
<i>З боку статевих органів і молочних залоз</i>	
Непоширені	Імпотенція
Рідкісні	Еректильна дисфункція
<i>Порушення загального характеру та реакції у місці введення</i>	
Поширені	Біль у грудях, втома, астенія
Непоширені	Лихоманка, генералізований набряк, периферичний набряк
<i>Лабораторні та інструментальні дані</i>	
Поширені	Підвищення сироваткового креатиніну, підвищення азоту сечовини крові**, підвищення рівня гемоглобіну
Непоширені	Еозинофілія, панцитопенія
Дуже рідкісні	Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту та підвищення рівня печінкових ферментів і білірубину в сироватці крові.
Невідомо	Повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії у пацієнтів з вродженим дефіцитом G-6-PDH.

*Повідомлялося про розвиток панкреатиту у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ; деякі випадки мали летальний результат.

**** Такі підвищення з більшою вірогідністю виникають у пацієнтів, які отримують супутні діуретики, ніж у пацієнтів, які отримують монотерапію квінаприлом. Ці підвищення часто є оборотними при продовженні терапії.**

У разі виникнення таких симптомів, як підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів та /або запалення горла необхідно відразу перевірити кількість лейкоцитів.

При застосуванні інших інгібіторів АПФ були зареєстровані випадки васкуліту та гінекомастії; не виключено, що ці небажані ефекти розвиваються у конкретних групах пацієнтів.

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 у коробці для 5 мг; по 1 або по 3 блістери у коробці для 10 мг та 20 мг; по 7 таблеток у блістерній упаковці, по 4 блістери у коробці для 40 мг.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Німеччина/
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Бетрібштетте Фрайбург,
Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.