

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**30.04.2014 № 294**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/1570/01/01**  
**UA/1570/01/02**  
**UA/1570/01/03**  
**UA/1570/01/04**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**19.07.2016 № 730**

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**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, або 40 мг квінаприлу;

*допоміжні речовини:*

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

для таблеток по 40 мг: магнію карбонат; желатин; лактоза, моногідрат; кросповідон; магнію стеарат; віск канделільський; Opadry коричневий Y-5-9020G (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), 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» на одній стороні;

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

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

**Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A06.

**Фармакологічні властивості.**

Квінаприл гідролізується в печінці з утворенням квінаприлату, який є інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). АПФ – це пептидилдипептидаза, яка

перетворює ангіотензин I на судинозвужувальну речовину ангіотензин II.

Пригнічення АПФ призводить до зменшення утворення ангіотензину II, який чинить судинозвужувальну дію в тканинах і плазмі крові, 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 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 нез'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.

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.

Супутнє 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 кінцевої точки із вивчення застосування телмісартану у вигляді 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 II 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 ниркових та/або серцево-судинних результатів і летальності, тоді як спостерігалось підвищення ризику гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. Враховуючи схожі фармакодинамічні властивості, ці результати стосуються також і інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II.

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

Дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Дослідження застосування аліскірену пацієнтам із цукровим діабетом II типу з використанням серцево-судинних захворювань і захворювань нирок як кінцевих точок) проводили для оцінки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцевим захворюванням чи цими двома хворобами одночасно. Це дослідження було припинене передчасно внаслідок підвищеного ризику небажаних наслідків. Кількісно, як летальний наслідок від серцево-судинних захворювань, так і інсульт спостерігалися частіше в групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо, а побічні реакції та певні тяжкі побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) частіше виникали в групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо.

#### Діти.

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® деетерифікується 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 2-3 години після перорального введення 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 напівперіод ефективної акумуляції приблизно 3 години, напівперіод дисоціації АПФ становить близько 26 годин.

Нормальна динаміка рівнів квінаприлу та квінаприлату в плазмі крові спостерігалася у пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких становив до 60 мл/хв. 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 ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) або тяжкого ступеня (10-30 мл/хв) і в пацієнтів літнього віку може виникнути потреба у зниженні дози квінаприлу.

У хворих на алкогольний цироз печінки концентрації квінаприлату знижені внаслідок порушення деетерифікації Аккупро®. Дослідження на щурах продемонстрували, що Аккупро® та його метаболіти не перетинають гематоенцефалічний бар'єр.

#### Біодоступність.

Ґрунтуючись на результатах визначення лікарського засобу в сечі, ступінь абсорбції квінаприлу після перорального застосування становить приблизно 60 %.

#### 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 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, скоригованої відповідно до ваги.

#### Діти

Фармакокінетика квінаприлу вивчалася у ході дослідження з одноразовим введенням препарату (0,2 мг/кг) 24 дітям віком від 2,5 місяця до 6,8 року та дослідження з багаторазовим введенням препарату (0,016-0,468 мг/кг) 38 дітям віком 5-16 років з середньою масою тіла 66 кг (діти молодшого 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 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<sub>max</sub> квінаприлату лінійно збільшувалися при підвищенні дози квінаприлу у мг/кг.

### **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).

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 (GFR < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (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 загрозовий для життя шок, під час проведення діалізу або гемофільтрації.

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

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

Інколи загрозові 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.***

Зазначені нижче взаємодії спостерігалися між препаратом Аккупро<sup>®</sup> або іншими інгібіторами АПФ та наступними засобами під час їхнього супутнього застосування.

*Кухонна сіль.* Послаблення антигіпертензивної дії препарату Аккупро<sup>®</sup>.

*Антигіпертензивні препарати.* Потенціювання гіпотензивного ефекту Аккупро<sup>®</sup>, 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 спричинити погіршення функції нирок. Зазвичай ці ефекти є зворотними. 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 пацієнти, які отримують терапію діуретиками).

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

*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.* Посилене зниження артеріального тиску (анестезіолога слід повідомити про лікування препаратом Аккупро<sup>®</sup>).

*Оральні протидіабетичні лікарські засоби (наприклад, сульфонілсечовина/бігуанід), інсулін.* Посилення цукрознижувального ефекту Аккупро<sup>®</sup> (необхідний регулярний нагляд!)

*Нейролептики та імipрамін.* Потенціюють гіпотензивний ефект Аккупро<sup>®</sup>.

*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.* Посилене зниження артеріального тиску (анестезіолога слід повідомити про лікування препаратом Аккупро<sup>®</sup>), потенціювання ортостатичної гіпотензії.

*Антациди.* Можливе зниження біодоступності квінаприлу.

*Лікарські засоби, які підвищують рівень калію в сироватці крові.* Слід з обережністю проводити одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (у т.ч. спіронолактоном, амілоридом, триамтереном), солями калію або іншими лікарськими засобами, які підвищують концентрацію калію у сироватці крові, оскільки це призводить до значного підвищення рівня калію в сироватці крові (необхідний регулярний нагляд!, див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне введення інгібіторів АПФ з сульфаметоксазолом/триметопримом пацієнтам літнього віку та пацієнтам з порушенням функції нирок було асоційоване з виникненням тяжкої гіперкаліємії. Припускається, що це може бути наслідком взаємодії з триметопримом. Тому, слід дотримуватись обережності під час одночасного застосування засобів, що містять квінаприл та триметоприм, а також регулярно проводити контроль рівня калію у 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»). Необхідно проводити 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.

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

*Аліскірен.* Не застосовувати аліскірен разом з квінаприлом пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю ( $GFR < 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Особливості застосування.***

#### ***Попередження.***

Аккупро<sup>®</sup> не слід застосовувати одночасно із застосуванням 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 Аккупро<sup>®</sup> 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 та печінковій недостатності.

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

- серйозних 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 наявністю колагенових захворювань (наприклад системний червоний вовчак, склеродермія);

- одночасному застосуванні препаратів, які пригнічують захисні функції організму (кортикостероїди, цитостатики, антиметаболіти), алопуринолу, прокаїнамід, літій.

Необхідно перевіряти функцію нирок перед застосуванням препарату Аккупро®.

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

пацієнтам із дефіцитом солей та/або рідини;

пацієнтам із 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 погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому застосування подвійної блокади РААС шляхом супутнього 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 імовірноше може розвинути у пацієнтів з втратою рідини внаслідок терапії діуретиками, дотримання сольової дієти, діалізу, діареї, блювання або з тяжкою ренінзалежною гіпертензією. 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 Аккупро® або супутнього діуретика.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, для 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 у якості монотерапії, 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 знадобитися 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 або без наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми, 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 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 можна 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, яка включає, серед іншого, підшкірне введення розчину адреналіну (епінефрину) 1:1000 (від 0,3 до 0,5 мл).

У пацієнтів, які приймають одночасне лікування мТОР(мішень рапаміцину у ссавців)-інгібітором (наприклад темсіролімус) або ДПП-IV(дипептидилпептидаза-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.

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 інгібітора 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 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.

Нейтропенія/агранулоцитоз. У рідкісних випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося агранулоцитозом і пригніченням кісткового мозку у хворих з артеріальною гіпертензією, проте частіше ці захворювання відзначаються 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 розглянути можливість здійснення моніторингу кількості лейкоцитів крові.

#### Гіперкаліємія.

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

#### 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 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»).

#### 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 види взаємодій»).

Вагітність. Пацієнткам, які планують завагітніти, слід перейти до альтернативних видів 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»).

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). Рекомендовано проводити ультразвукову діагностику нирок та черепа при застосуванні інгібіторів АПФ починаючи з другого триместру вагітності. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на наявність гіпотензії.

### *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 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, а також через недостатній досвід клінічного застосування препарату у цих пацієнтів.

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

Лікування гіпертензії цим лікарським засобом вимагає регулярного медичного нагляду. Оскільки у деяких пацієнтів 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 або у разі вживання алкоголю.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Спосіб застосування.

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

Тривалість застосування визначається лікарем.

#### 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 або припинити застосування діуретика. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати з найнижчої одноразової дози в 2,5 мг квінаприлу вранці та здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску.

Після застосування першої дози, а також у випадку 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 наступних рекомендацій із дозування, якщо не призначене інше.

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 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. Аккупро® застосовувати як доповнення до терапії діуретиками та/або серцевими глікозидами. Рекомендована початкова доза Аккупро® становить 2,5 мг вранці та ввечері. 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 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 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 квінаприлом 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.

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

#### **Побічні реакції.**

Дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні (від  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), дуже рідкісні ( $\geq 1/10\,000$ ), частота невідома (неможливо встановити на підставі наявних даних).

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

*Загальні розлади та зміни в місці введення:* поширені – біль у грудях, підвищена втомлюваність, астенія; непоширені – жар, генералізований набряк, периферичний набряк.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілактоїдні реакції.

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

*З боку судин:* поширені – особливо на початку лікування препаратом Аккупро® і в пацієнтів із сольовим дефіцитом та/або дефіцитом рідини (наприклад, внаслідок блювання, діареї, попереднього лікування діуретиками), серцевою недостатністю або тяжкою артеріальною гіпертензією, але також у разі підвищення дози препарату Аккупро® та/або діуретиків може спостерігатися 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); непоширені – вазодилатація, транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу; частота невідома – ортостатична гіпотензія.

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

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

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* поширені – алергічні шкірні реакції, такі як екзантема; непоширені – 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; рідкісні – мультиформна еритема; дуже рідкісні – тяжкі шкірні реакції, такі як псоріазоподібні зміни з боку шкіри, припливи, діафорез, оніхолізіс, посилення симптомів синдрому Рейно; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, ексфолюативний дерматит, епідермальний некроліз.

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

Примітка: чорношкірі пацієнти 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:* поширені – порушення функції нирок; непоширені – інфекція сечовивідних шляхів, протеїнурія (інколи із супутнім погіршенням функції нирок); дуже рідкісні – гостра ниркова недостатність.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* непоширені – імпотенція; рідкісні – еректильна дисфункція.

*З боку органів зору:* непоширені – амбліопія; дуже рідкісні – затуманений зір.

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

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* поширені - кашель, подразнюючий кашель, задишка, риніт; непоширені – синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, еозинофільний пневмоніт; рідкісні – спрага; частота невідома – бронхоспазм.

В окремих випадках ангіоневротичний набряк з ураженням верхніх дихальних шляхів спричиняв летальну обструкцію дихальних шляхів.

*З боку гепатобілярної системи:* непоширені – гепатит; дуже рідкісні – 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:* поширені – 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 зворотний характер у разі продовження лікування), підвищення концентрації калію, зниження концентрації натрію в сироватці крові; непоширені – 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 рідкісні – гемоліз, підвищення концентрацій білірубину та печінкових ферментів; частота невідома – у пацієнтів із вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфат дегідрогенази 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:* поширені – гіперкаліємія.

#### 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 із 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).

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.

***Термін придатності.*** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блистерній упаковці, по 3 блистери у коробці для 5 мг; по 1 або по 3 блистери у коробці для 10 мг та 20 мг; по 7 таблеток у блистерній упаковці, по 4 блистери 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.

**Дата останнього перегляду.** 19.07.2016