

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
АККУПРО®
(ACCUPRO®)

Склад.

Діюча речовина: квінаприл, 1 таблетка містить квінаприлу гідрохлориду еквівалентно 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг квінаприлу;

допоміжні речовини:

для таблеток по 5 мг, 10 мг і 20 мг: магнію карбонат, желатин, лактоза (моногідрат), кросповідон, магнію стеарат, Опадру білий OY-S-7331: гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E171), гідроксипропілцелюлоза, макрогол 400, віск канделільський; **для таблеток по 40 мг:** магнію карбонат, желатин, лактоза (моногідрат), кросповідон, магнію стеарат; Опадру коричневий Y-5-9020G: гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E171), заліза оксид, макрогол 400, віск канделільський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТС C09A A06.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Артеріальна гіпертензія

Аккупро® показаний для лікування артеріальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у поєднанні з тiazидними діуретиками і бета-блокаторами.

Застійна серцева недостатність.

Аккупро® є ефективним у лікуванні застійної серцевої недостатності (в комбінації з діуретиками та/або серцевими глікозидами).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попередньою терапією інгібітором АПФ; період вагітності та годування груддю; дитячий вік. Перехресна чутливість до інших інгібіторів АПФ не була оцінена.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Монотерапія: рекомендована початкова доза квінаприлу для пацієнтів, які не приймають діуретики, становить 10 – 20 мг один раз на добу. Залежно від клінічної реакції доза може бути збільшена до 20 або 40 мг/добу. Рекомендовану дозу застосовують один раз на добу або ділять на два прийоми. При потребі корекція дози має проводитися з інтервалами у 4 тижні. Довготривалий контроль підтримується у більшості пацієнтів з режимом дозування один раз на добу. Максимальна доза квінаприлу становить до 80 мг на добу.

Супутнє введення діуретиків: у пацієнтів, які повинні продовжувати лікування діуретиками, початкова рекомендована доза Аккупро® становить 5 мг і пізніше має бути титрована до оптимальної відповіді (див. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами").

Застійна серцева недостатність.

Аккупро® застосовують як доповнення до терапії діуретиками та/або серцевими глікозидами. Рекомендована початкова доза у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю становить 5 мг один або два рази на добу. Якщо початкова доза препарату переноситься добре, у пацієнтів можна проводити титрування до ефективної дози, звичайно від 10 до 40 мг/добу, яку приймають,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

розподіливши її на дві однакові дози.

Зниження функції нирок: кінетичні дані показують, що виведення квінаприлу залежить від рівня функціонування нирок. Рекомендована початкова доза Аккупро® у пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 30 мл/хв. становить 5 мг і у пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв. – 2,5 мг. Якщо початкова доза переноситься добре, квінаприл можна приймати наступного дня при режимі дозування двічі на добу. За відсутності надмірної гіпотензії або суттєвого погіршення функції нирок доза може бути збільшена через щотижневі проміжки часу, ґрунтуючись на клінічній та гемодинамічній відповіді.

Побічні реакції.

Побічні реакції були звичайно незначними і транзиторними. Найчастіше в контрольованих випробуваннях спостерігалися такі клінічні побічні реакції: головний біль (7,2 %), запаморочення (5,5 %), кашель (3,9 %), відчуття втоми (3,5 %), риніт (3,2 %), нудота і/або блювання (2,8 %) і міальгія (2,2 %). Слід зазначити, що кашель типово є непродуктивним, стійким і зникає після припинення терапії. Припинення терапії в зв'язку з побічними реакціями потребували 5,3% пацієнтів у дослідженнях. Клінічно побічні реакції ймовірно, можливо або визначено пов'язані або невизначено пов'язані з терапією квінаприлом (з або без супутньої терапії діуретиками) у контрольованих та неконтрольованих дослідженнях та з меншою частотою виявлені у клінічних дослідженнях або після реєстраційного досвіду (позначений *) включають.

Розлади кровотворення і гемолітична анемія*, тромбоцитопенія*.

лімфатичної системи:

Розлади імунної системи: анафілактоїдні реакції*.

Неврологічні/психічні: вертиго, нервозність, депресія, сонливість.

Розлади зору: амбліопія.

Серцево-судинні розлади: стенокардія, відчуття серцебиття, тахікардія, постуральна гіпотензія*, синкопе*, вазодилатація.

Розлади травного тракту: сухість у роті або горлі, метеоризм, панкреатит*.

Шкіра і підшкірна клітковина: алопеція*, ексфолювативний дерматит*, підвищене потовиділення, пухирчатка*, реакції фотосенсибілізації*, свербіж, висипання.

Розлади опорно-рухового апарату: артралгія.

Розлади сечовидільної

репродуктивної системи: сечовивідних шляхів, імпотенція. інфекції

Загальні розлади і розлади в місці введення: набряки (периферичні і генералізовані).

Поодинокі побічні прояви. Ангіоедема* спостерігалася в 0,1% хворих, які застосовували квінаприл. Інколи, як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, при застосуванні квінаприлу спостерігалися еозинофільний пневмоніт* і гепатит.

Результати клінічних лабораторних досліджень

Рідко повідомлялося про агранулоцитоз і нейтропенію, але їх причинний зв'язок із застосуванням квінаприлу неясний (див. "Особливості застосування").

Гіперкаліємія. (див. "Особливості застосування").

Креатинін і азот сечовини крові. Підвищення (більш ніж у 1,25 разу від верхньої межі норми) креатиніну сироватки крові і азоту сечовини крові спостерігалася у 2 % і 2 %, відповідно, пацієнтів, які отримували лише квінаприл. Підвищення імовірніше може спостерігатися у пацієнтів, які отримують супутню терапію з діуретиками, ніж у тих, які отримують виключно квінаприл. Така зміна показників часто нормалізувалася при продовженні терапії квінаприлом.

Ангіоневротичний набряк. Про ангіоневротичний набряк повідомлялося у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи 0,1 % пацієнтів, які отримували квінаприл. Якщо мають місце ларингеальний стридор або ангіоневротичний набряк обличчя, язика або голосової щілини, застосування квінаприлу слід негайно припинити; пацієнту слід провести належну терапію,

відповідно до загальноприйнятих правил медичної допомоги, і уважно спостерігати за ним до зникнення набряку. У випадках, коли набряк обмежується обличчям і губами, специфічне лікування у більшості випадків непотрібне; для усунення симптоматики застосовують антигістамінні препарати. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з ураженням гортані, може бути смертельним. Там, де має місце ураження язика, голосової щілини або гортані, яке, ймовірно, може спричинити обструкцію дихальних шляхів, відразу ж повинна бути призначена відповідна невідкладна терапія, включаючи, але не обмежуючись цим, підшкірне введення розчину адреналіну (епінефрину) 1:1000 (від 0,3 до 0,5 мл). У пацієнтів з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, *не пов'язаного* з терапією інгібітором АПФ, *може* мати місце підвищений ризик ангіоневротичного набряку під час лікування інгібітором АПФ.

У хворих негроїдної раси, у яких застосовували інгібітори АПФ, випадки розвитку ангіоневротичного набряку зустрічалися частіше, ніж у хворих інших рас. У хворих чорної раси відзначали також дещо менший вплив інгібіторів АПФ на артеріальний тиск у порівнянні з іншими хворими.

Інтестинальна ангіоедема. У хворих, у яких застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися прояви інтестинального ангіоневротичного набряку. Такі хворі скаржилися на біль у животі (з або без проявів нудоти чи блювання); у деяких випадках не було жодних анамнестичних даних про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя і реєстрували нормальний рівень С-1 естерази. Діагноз ангіоневротичний набряк встановлювався за допомогою комп'ютерної томографії органів черевної порожнини чи ультразвукового дослідження або під час хірургічного втручання, такі прояви зникали після припинення застосування. Інтестинальний ангіоневротичний набряк повинен бути включений в диференціальну діагностику у пацієнтів з болем у животі, у яких застосовуються інгібітори АПФ. У пацієнтів із наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, *не пов'язаного* із терапією інгібітором АПФ, *може* мати місце підвищений ризик ангіоневротичного набряку під час лікування інгібітором АПФ.

Анафілактоїдні реакції

Десенсибілізація

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії з отрутою перетинчастокрилих, спостерігалися тривалі небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. У деяких пацієнтів не виникали ці реакції при тимчасовому утриманні від приймання інгібіторів АПФ, але вони виникали знову при ненавмисній повторній провокації.

Аферез ліпопротеїнів низької щільності

У пацієнтів, які піддавалися аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстран-сульфатною абсорбцією при супутній терапії з інгібітором АПФ, спостерігалися анафілактоїдні реакції.

Гемодіаліз

Клінічні дані показали, що пацієнти, які проходили гемодіаліз з використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (таких, як поліакрилонітрильні мембрани) можуть, ймовірно, зазнавати анафілактоїдних реакцій при одночасному лікуванні інгібітором АПФ. Слід уникати цього поєднання, застосовуючи альтернативні антигіпертензивні препарати або альтернативні мембрани для гемодіалізу.

Артеріальна гіпотензія

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією, які отримували квінаприл, гіпотензія спостерігалася рідко, але вона була можливим наслідком терапії з інгібіторами АПФ у пацієнтів зі зниженим водно-сольовим балансом, таких, які раніше приймали діуретики, дотримувалися низькосольової дієти, перебували на діалізі (див. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами" і "Побічна дія").

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, для яких існує ризик надмірної гіпотензії, лікування квінаприлом має розпочинатися при рекомендованій дозі під ретельним медичним наглядом; за цими пацієнтами слід уважно спостерігати протягом перших двох тижнів лікування і щоразу, коли дозування квінаприлу збільшується.

Якщо має місце симптоматична гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину і, якщо це необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічним розчином. Короткотривала гіпотензивна реакція не є

протипоказанням для подальшого лікування; однак, якщо така реакція виникла, слід розглянути питання про застосування нижчих доз квінаприлу або будь-якого супутнього лікування діуретиками. У пацієнтів, які вже отримували діуретик на початку лікування квінаприлом, може розвинутися симптоматична гіпотензія. Для пацієнтів, які отримують діуретик, важливим є, якщо це можливо, припинення прийому діуретика за два-три дні до початку лікування квінаприлом. Якщо артеріальний тиск не контролюється винятково квінаприлом, приймання діуретиків слід відновити. Якщо від використання діуретиків неможливо відмовитися, введення квінаприлу слід починати з низької початкової дози.

Нейтропенія / Агранулоцитоз

Нейтропенія / Агранулоцитоз – АПФ інколи може супроводжуватися агранулоцитозом і депресією кісткового мозку і у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією, але частіше виникає у пацієнтів з нирковою недостатністю, а також із колагеновими захворюваннями. Як і для інших інгібіторів АПФ, для пацієнтів з колагеновими захворюваннями і/або нирковою недостатністю потрібен регулярний контроль кількості лейкоцитів.

Кашель. У хворих, у яких застосовували інгібітори АПФ, включаючи квінаприл, інколи виникав кашель. Звичайно кашель був непродуктивний, постійний і зникав після припинення терапії. Кашель, індукований застосуванням інгібіторів АПФ, повинен розглядатися при проведенні диференціального діагнозу кашлю.

Передозування.

Спеціальна інформація про лікування передозування відсутня. Найвірогіднішим клінічним проявом передозування може бути тяжка артеріальна гіпотензія, що вимагає внутрішньовенного введення плазмозамінних розчинів. Проводять симптоматичну і підтримуючу терапію відповідно до загальноприйнятих принципів медичної допомоги. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз не мають істотного впливу на виведення квінаприлу та квінаприлату.

Особливості застосування. *Зниження функції нирок:* період напіввиведення квінаприлату збільшується при зменшенні кліренсу креатиніну. Рекомендовані початкові дози для пацієнтів з порушеною функцією нирок такі:

<u>Кліренс креатиніну</u> (мл/хв.)	<u>Рекомендована максимальна початкова доза (мг)</u>
60	10
30 – 60	5
10 – 30	2,5
10	*

*на сьогодні немає досвіду, щоб дозволити дати специфічні рекомендації щодо дозування цим пацієнтам.

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

Період виведення квінаприлату є подовженим через зниження кліренсу креатиніну. Пацієнти з кліренсом креатиніну <60 мл/хв. потребують нижчої дози квінаприлу (див. «Спосіб застосування та дози»). Дозу для таких пацієнтів слід титрувати від нижчої до вищої, ґрунтуючись на терапевтичному ефекті, і необхідно ретельно контролювати функцію нирок, хоча початкові дослідження не показали, що квінаприл викликає подальше погіршення ниркової функції.

У деяких хворих з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю без явних ознак ураження судин нирок при лікуванні квінаприлом, особливо у поєднанні з діуретиком, спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини і креатиніну сироватки крові, яке звичайно було незначним і

оборотним. Ризик таких змін вищий у хворих з порушеннями функції нирок. У таких випадках може знадобитися зниження дози і відміна діуретика та/або квінаприлу.

У клінічних дослідженнях гіпертензивних пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії, після терапії з інгібітором АПФ спостерігалось підвищення азоту сечовини крові і креатиніну сироватки крові. Це підвищення було майже завжди оборотним при відміні терапії з інгібітором АПФ та/або діуретиками. У таких випадках слід спостерігати за функціонуванням нирок пацієнтів протягом перших кількох тижнів терапії.

Порушення функції печінки.

Квінаприл в комбінації з діуретиком слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з порушенням функції або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки невеликі зміни водно-електролітного балансу можуть зумовити розвиток печінкової коми.

Метаболізм квінаприлу до квінаприлату в нормі відбувається за рахунок печінкової естерази. Концентрації квінаприлату знижуються у хворих на алкогольний цироз печінки внаслідок порушення деацетилювання квінаприлу.

Гіперкаліємія і калійзберігаючі діуретики. Як при застосуванні інших інгібіторів АПФ, так і при застосуванні квінаприлу може зростати рівень іонів калію в сироватці. При одночасному застосуванні квінаприлу може зменшувати гіпокаліємію, спричинену тiazидними діуретиками. Дослідження сумісного застосування квінаприлу і калійзберігаючих діуретиків не проводили. Оскільки існує ризик зростання концентрації калію в сироватці, важливо, щоб комбінована терапія у таких хворих з калійзберігаючими діуретиками починалася обережно під ретельним контролем рівня калію в сироватці.

Гіпоглікемія і діабет. Застосування інгібіторів АПФ може супроводжуватися гіпоглікемією у хворих на діабет, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби. Тому слід ретельно спостерігати за станом таких хворих.

Хірургія/анестезія.

У випадку хірургічного втручання необхідно повідомити анестезіолога про прийом квінаприлу, оскільки можливий розвиток вираженої гіпотензії/колапсу.

Застосування у людей літнього віку.

Вік не впливає на ефективність або профіль безпеки препарату. Рекомендована початкова доза квінаприлу у пацієнтів літнього віку становить 10 мг один раз на добу, при необхідності вона може бути коригована відповідно до реакції АТ.

Інформація для пацієнтів

Вагітність. Жінки дітородного віку повинні бути попереджені про наслідки впливу АПФ-інгібіторів у другому та третьому триместрах вагітності. Ці пацієнти повинні повідомити про вагітність лікаря негайно.

Ангіоневротичний набряк. Ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані, може відбутися при першому прийомі квінаприлу. Пацієнти повинні бути попереджені про те, що коли виникнуть ознаки чи симптоми, характерні для ангіоневротичного набряку (наприклад набряк обличчя, кінцівок, очей, губ, язика, утруднення ковтання чи дихання), вони повинні негайно припинити застосування квінаприлу та проконсультуватися з їхнім лікарем.

Гіпотензія. Пацієнти повинні бути попереджені про появу запаморочення, особливо протягом перших днів терапії квінаприлом. Якщо у пацієнта виникла втрата свідомості, він не повинен приймати препарат, доки не проконсультується з лікарем.

Всі пацієнти повинні бути попереджені, що недостатній прийом рідини, надмірне потовиділення або дегідратація може призводити до надмірного падіння кров'яного тиску в зв'язку зі зниженням об'єму рідини. Інші причини зниження об'єму такі, як блювання або діарея, також можуть призводити до падіння кров'яного тиску. З цього приводу пацієнту треба порадити проконсультуватися з лікарем

Гіперкаліємія. Пацієнти повинні бути попереджені про те, що не можна застосовувати супутньо

препарати калію або замісну терапію сіллю, що містить калій, без консультації з лікарем.

Нейтропенія. Пацієнти повинні повідомити негайно про будь-які прояви інфекції (запалення глотки, лихоманку), оскільки це можуть бути ознаки нейтропенії.

Хірургія/Анестезія: Пацієнти, що планують хірургічне втручання і/або анестезію, повинні попередити лікаря, що вони застосовують АПФ - інгібітори.

Примітка: Як для багатьох інших препаратів, так і стосовно квінаприлу, надані поради пацієнтам є виправданими. Ця інформація спрямована для забезпечення безпечного та ефективного використання препарату. Ця інформація не вичерпує всі можливі побічні ефекти.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

У вагітних жінок інгібітори АПФ можуть спричинити фетальну і неонатальну захворюваність і смертність при застосуванні. Перед застосуванням квінаприлу у період вагітності слід розглянути його можливий несприятливий вплив на плід. Якщо жінка завагітніла у період прийому квінаприлу, препарат слід відмінити.

При застосуванні інгібіторів АПФ протягом II і III триместрів вагітності були повідомлення про гіпотензію, ниркову недостатність, гіпоплазію черепа та/або смерть новонароджених. Також повідомлялося про олігогідроамніон, що, імовірно, представляє знижену ниркову функцію у плоду; у зв'язку з олігогідроамніоном відзначалися контрактури кінцівок, черепно-лицьові деформації, гіпопластичний розвиток легень і затримка внутрішньоутробного росту. Ще протягом першого триместру слід поінформувати матерів, у яких ембріон і плід протягом першого триместру зазнали впливу препарату, навіть якщо не діагностовано виникнення побічних проявів. Якщо вагітність виникла під час лікування квінаприлом, слід якнайшвидше припинити застосування препарату.

Хворих, у яких протягом другого і третього періоду вагітності застосовували інгібітори АПФ, слід повідомити про потенційний ризик для плоду; для діагностики олігоамніону слід виконувати часте ультразвукове дослідження. Хворі і лікарі повинні розуміти, що олігогідроамніон може не виникнути навіть після тривалого необоротного ушкодження. Якщо олігогідроамніон діагностовано, застосування квінаприлу слід припинити, застосування винятково може бути продовжено лише за умови, що він застосовується для збереження життя матері.

Інший потенційний ризик для плоду і новонародженого при застосуванні інгібіторів АПФ становить затримка внутрішньоутробного росту, недоношеність і незарощення артеріальної протоки; можливо також настання смерті плоду. Однак залишається невідомим, що спричиняє розвиток таких побічних проявів – застосування препарату чи супутні захворювання матері. Невідомо також, який фактор в першому триместрі може спричинити пошкодження плоду.

Немовлятам, що зазнали внутрішньоутробного впливу інгібіторів АПФ, слід ретельно спостерігати на наявність гіпотензії, олігогурії і гіперкаліємії. Якщо має місце олігурія, слід звернути увагу на підтримку артеріального тиску і ниркової перфузії.

Інгібітори АПФ, включаючи квінаприл, в обмеженій кількості виділяються з жіночим молоком. Тому у період лікування Аккупро® рекомендовано припинити грудне вигодовування.

Діти. Безпеку й ефективність застосування Аккупро® у пацієнтів дитячого віку не досліджували.

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

Швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами на початку лікування Аккупро® може бути порушена.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Тетрациклін і інші препарати, що взаємодіють з магnezією. Введення тетрацикліну разом з квінаприлом зменшує абсорбцію тетрацикліну у пацієнтів приблизно на 28-37 %. Зменшена абсорбція обумовлена присутністю карбонату магнію як наповнювача у препараті квінаприлу. Слід мати на увазі можливість такої взаємодії при одночасному призначенні квінаприлу і тетрацикліну.

Літій. Підвищені рівні літію в сироватці крові і симптоми літійової токсичності спостерігалися у пацієнтів, які одночасно отримували літійову терапію та інгібітори АПФ, через натрійвтрачаючий ефект цих речовин. Одночасне призначення цих препаратів має проводитися з обережністю; рекомендовано частий контроль рівнів літію у сироватці крові. Використання також діуретика може збільшити ризик літійової токсичності.

Інші препарати. При призначенні квінаприлу з пропранололом, гідрохлоротіазидом, дигоксином або циметидином не спостерігалось ніяких клінічно важливих фармакокінетичних взаємодій. Антикоагулянтний ефект однократної дози варфарину (оцінений за протромбіновим часом) суттєво не змінився при одночасному введенні квінаприлу двічі на день.

Одночасне застосування багаторазових доз аторвастатину по 10 мг разом з квінаприлом 80 мг не призводило до значних змін в рівноважних фармакокінетичних параметрах аторвастатину.

Супутня діуретична терапія. Супутня терапія діуретиками тіазидного типу і/або приєднанням бета-блокаторів посилює антигіпертензивні ефекти квінаприлу, даючи більший ефект зниження артеріального тиску, ніж при застосуванні будь-якого з препаратів окремо. Як і для інших інгібіторів АПФ, пацієнти, які приймають діуретики, особливо ті, які нещодавно розпочали діуретичну терапію, можуть іноді відчувати надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування квінаприлом. Гіпотензивні ефекти після першої дози квінаприлу можна мінімізувати, відмінивши діуретик за кілька днів перед початком терапії. Якщо відмінити діуретик неможливо, початкова доза квінаприлу має бути зменшена. Для пацієнтів, які продовжують приймати діуретики, має бути забезпечений медичний нагляд протягом двох годин після прийому початкової дози квінаприлу.

Препарати, які підвищують калій у сироватці крові. Якщо призначена супутня терапія квінаприлу з калієзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном, триамтереном або амilorидом), калієвими додатками або калієвмісними солями-замінниками, їх слід використовувати з обережністю і з відповідним контролем калію у сироватці крові. Як і для інших інгібіторів АПФ, у пацієнтів, що приймають винятково квінаприл, можуть підвищуватися рівні калію в сироватці крові. При супутньому введенні квінаприлу може зменшуватися гіпокаліємія, викликану тіазидними діуретиками. Квінаприл не вивчали в якості супутньої терапії з калієзберігаючими діуретиками. Через ризик подальшого потенціювання зростання калію в сироватці крові радять, щоб поєднана терапія з калієзберігаючими діуретиками була розпочата з обережністю і рівні калію в сироватці крові пацієнта ретельно контролювалися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Квінаприлу гідрохлорид являє собою сіль квінаприлу – етилового ефіру інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) квінаприлату, який не містить сульфідну групу. При прийомі препарату внутрішньо відбувається швидка деестерифікація квінаприлу до квінаприлату (дискислоти квінаприлу, основного метаболіту), який у дослідженнях на людях і тваринах виявився ефективним інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту. Ангіотензинперетворюючий фермент являє собою пептидилдипептидазу, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстриктор ангіотензин II, який бере участь у регулюванні судинного тонуусу і реалізує свій вплив різними шляхами, у тому числі шляхом стимуляції секреції альдостерону корою наднирників. Механізм дії квінаприлу полягає в інгібуванні циркуляції і тканинної активності АПФ, тим самим зменшуючи вазопресорну активність і секрецію альдостерону. Зниження рівня ангіотензину II за механізмом зворотного зв'язку призводить до підвищеної секреції реніну та його активності в плазмі крові.

Проте, коли вважають, що основний механізм антигіпертензивного ефекту проявляється через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, квінаприл проявляє антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькою реніновою гіпертензією.

Монотерапія квінаприлом була ефективною при дослідженні у пацієнтів різних рас, хоча вона була дещо менш ефективною у чорної раси (група зазвичай з переважно низьким рівнем реніну), ніж в інших хворих. АПФ подібний до кінінази II, ензиму, що спричиняє деградацію брадикініну, потужного вазодилататорного пептида; який, підвищуючи рівень брадикініну, відіграє роль в реалізації

терапевтичного ефекту квінаприлу, що потребує подальшого дослідження.

Інгібітори АПФ, в тому числі квінаприл, можуть збільшувати чутливість до інсуліну.

Введення пацієнтам з гіпертензією, від помірної до тяжкої, від 10 до 40 мг квінаприлу призводить до зниження артеріального тиску як у положенні сидячи, так і стоячи, з мінімальним впливом на серцевий ритм. Антигіпертензивна активність починається в межах однієї години з максимальними ефектами, які звичайно реєструються через 2 – 4 години після прийому препарату. Деяким пацієнтам для досягнення стабільного ефекту зниження артеріального тиску може бути потрібно два тижні лікування. При застосуванні рекомендованих доз антигіпертензивна дія препарату підтримується у більшості пацієнтів протягом 24-годинного інтервалу між дозами і зберігається протягом тривалого часу лікування.

Гемодинамічна оцінка в пацієнтів з гіпертензією показала, що зниження артеріального тиску, викликане квінаприлом, супроводжується зменшенням загального периферичного опору і ниркового судинного опору з незначними змінами або відсутністю змін у серцевому ритмі, серцевому індексі, нирковому кровотоці, швидкості клубочкової фільтрації або фільтраційної фракції.

Супутня терапія діуретиками тіазидного типу та/або додаткове застосування бетаблокаторів посилювало антигіпертензивний ефект квінаприлу, забезпечуючи вираженіший гіпотензивний ефект, ніж при застосуванні кожного з препаратів окремо.

При застосуванні однакових добових доз препарат має схожу вираженість терапевтичного ефекту у літніх хворих (65 років і більше) із відсутністю збільшення частоти побічних проявів у порівнянні з хворими дорослої вікової групи.

Застосування квінаприлу у хворих із застійною серцевою недостатністю зменшує периферичний судинний опір, середній, систолічний та діастолічний тиск, тиск “заклинювання” у легених капілярах і збільшує серцевий викид.

У 149 хворих, яким виконувалося шунтування коронарних судин, застосування добової дози 40 мг зменшило кількість нападів ішемії у післяопераційному періоді в порівнянні із плацебо протягом року спостереження.

У хворих із діагностованим ураженням коронарних артерій, але без проявів гіпертензії чи серцевої недостатності застосування квінаприлу покращило порушену ендотеліальну функцію, яка визначалась в коронарних та брахіальних артеріях.

Квінаприл покращує функцію ендотелію за рахунок механізмів, що покращують доступність окисю азоту. Дисфункція ендотелію вважається провідним патофізіологічним механізмом у розвитку ураження коронарних артерій.

Фармакокінетика. Після внутрішнього застосування препарату максимальні концентрації квінаприлу в плазмі досягаються в межах однієї години. Ґрунтуючись на виявленні квінаприлу та його метаболітів у сечі, обсяг абсорбції становить приблизно 60 %. Приблизно

38 % перорально введеного квінаприлу є системно доступним у вигляді квінаприлату. Квінаприл має очевидний період напіввиведення в плазмі – приблизно одну годину. Максимальні концентрації квінаприлату в плазмі спостерігаються приблизно через дві години після пероральної дози квінаприлу.

Квінаприлат видаляється, головним чином, шляхом ниркової екскреції і має напівперіод ефективної акумуляції приблизно три години. Приблизно 97 % квінаприлу або квінаприлату, що циркулюють у плазмі, зв’язані з білками.

У пацієнтів з нирковою недостатністю очевидний період напіввиведення квінаприлату збільшується зі зменшенням кліренсу креатиніну. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю, які перебувають на постійному гемодіалізі або на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі, вказують на те, що діаліз має незначний вплив на видалення квінаприлу та квінаприлату.

Існує лінійна кореляція між кліренсом квінаприлату в плазмі і кліренсом креатиніну. Виділення квінаприлату також знижене у пацієнтів похилого віку (> 65 років).

Концентрації квінаприлату знижені у пацієнтів з алкогольним цирозом через порушену деетерифікацію квінаприлу. Дослідження на щурах показали, що квінаприл та його метаболіти не проникають крізь гематоенцефалічний бар’єр.

Фармакокінетика у літніх. У літніх хворих AUC і максимальна концентрація квінаприлату більші, ніж у інших пацієнтів; що пов’язано зі зниженням функції нирок. У контрольованих і неконтрольованих дослідженнях у хворих, 21% яких був старше 65 років, не знайдено жодної різниці в ефективності та безпечності застосування препарату у літніх та інших хворих. Однак не можна виключити більшу

чутливість до препарату у деяких літніх хворих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг – білого кольору, овальні, вкриті оболонкою, двоопуклі, з лінією розлому з обох боків та позначкою “5”, що розміщена з обох боків у протилежному напрямку; таблетки 10 мг – білого кольору, трикутні, вкриті оболонкою, двоопуклі, з лінією розлому з обох боків та позначкою “10” на одному боці; таблетки 20 мг – білого кольору, круглі, вкриті оболонкою, двоопуклі, з лінією розлому з обох боків та позначкою “20” на одному боці; таблетки 40 мг – червоно-коричневого кольору, овальні, двоопуклі, з позначками «40» на одному боці і «PD 535» – на іншому.

Термін придатності - 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у темному, сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 С.

Упаковка. По 10 таблеток у блистерній упаковці, по 3 блистери у коробці для 5 мг, 10 мг та 20 мг; по 7 таблеток у блистерній упаковці, по 4 блистери у коробці для 40 мг.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гедеке ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження. Moswaldalle 1. D-79090 Freiburg, Germany.