

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АККУЗИД<sup>®</sup> 20**

**(ACCUZIDE<sup>®</sup> 20)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* quinaprilum; hydrochlorthiazidum.

1 таблетка містить 21,664 мг квінаприлу гідрохлориду, що еквівалентно 20 мг квінаприлу, і 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; магнію карбонат; повідон К 25; кросповідон; магнію стеарат; Опадрі рожевий OY-S-6937 (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), макрогол 400, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172)), віск канделільський.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* рожева, трикутна, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою таблетка з лінією розлому та витисненим маркуванням «PD 220» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ і діуретики. Код АТХ C09B A06.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Аккузид<sup>®</sup> 20 — це комбінований препарат, що складається з інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту квінаприлу гідрохлориду і діуретика гідрохлоротіазиду (ГХТЗ).

Квінаприл і гідрохлоротіазид застосовують як монотерапію або у складі комбінованої терапії гіпертензії. Антигіпертензивна дія цих двох компонентів є апроксимативно адитивною. Квінаприл може зменшувати втрату калію, асоційовану з прийомом гідрохлоротіазиду.

*Механізм дії.*

Квінаприл.

Квінаприл гідролізується у печінці до квінаприлату (дикислоти квінаприлу, основного метаболіту), що є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) — це пептидилдипептидаза, яка впливає на перетворення ангіотензину I на судинозвужувальну речовину ангіотензин II. Інгібування АПФ призводить до зменшення утворення ангіотензину II, який чинить судинозвужувальну дію в тканинах і плазмі, а це спричиняє зменшення секреції альдостерону та, як наслідок, підвищення концентрації калію в сироватці крові. Підвищення активності реніну в плазмі є наслідком припинення негативного зворотного зв'язку між ангіотензином II та секрецією реніну.

Оскільки АПФ також метаболізує брадикінін (вазодилаторний 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 зниженні кров'яного тиску інгібіторами АПФ та розвитку певних побічних реакцій.

#### Гідрохлоротіазид.

Гідрохлоротіазид — це бензотіадіазин. Тіазиди діють безпосередньо на нирки, посилюючи екскрецію хлориду натрію і пов'язану з цим екскрецію води. Клінічно значущим основним місцем, на яке спрямована дія, є дистальний каналець. Тіазиди інгібують електронейтральний NaCl-котранспорт у люмінальній мембрані клітин, що вистилають каналець. Екскреція калію та магнію збільшується, а виведення кальцію зменшується. Гідрохлоротіазид призводить до низької екскреції гідрокарбонату, а екскреція хлориду перевищує екскрецію натрію. У разі застосування гідрохлоротіазиду може розвинутися метаболічний алкалоз. Гідрохлоротіазид активно секретується в проксимальних каналцях. Сечогінний ефект зберігається при метаболічному ацидозі або метаболічному алкалозі.

Механізмами антигіпертензивної дії гідрохлоротіазиду вважаються зміни балансу натрію, зменшення об'єму позаклітинної води та плазми, зміна ниркового судинного опору та зниження чутливості до норадреналіну й ангіотензину II.

#### *Фармакодинаміка.*

#### Квінаприл.

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

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

У більшості пацієнтів початок антигіпертензивної дії спостерігався приблизно через 1 годину після перорального застосування препарату Аккузид® 20, а максимальний ефект досягався приблизно через 2–4 години. Максимальний гіпотензивний ефект призначеної 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 препарату Аккузид® 20 не призводить до швидкого надмірного підвищення артеріального тиску (феномен віддачі).

Супутнє застосування інгібітора АПФ і блокатора рецепторів ангіотензину II оцінювали у двох

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

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

У цих дослідженнях був виявлений незначний сприятливий ефект у лікуванні ниркових та/або серцево-судинних захворювань і зниження рівня смертності, тоді як порівняно з монотерапією спостерігалось підвищення ризику гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії. Результати стосуються також і інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II, з огляду на схожі фармакодинамічні властивості.

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 2-го типу з використанням серцево-судинних захворювань і захворювань нирок як кінцевих точок) проводилося для оцінки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями чи цими двома хворобами одночасно. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик небажаних наслідків. Кількісно, як смерть від серцево-судинних захворювань, так і інсульт спостерігалися частіше в групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо; побічні явища та певні серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) також частіше виникали в групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо.

#### Гідрохлоротіазид.

Виведення електrolітів і води починається через 2 години після прийому гідрохлоротіазиду; максимальний ефект досягається через 3-6 годин і триває протягом 6-12 годин.

Антигіпертензивна дія настає через 3-4 дні й може тривати до одного тижня після закінчення терапії.

#### Немеланомний рак шкіри.

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та немеланомним раком шкіри (НМРШ). Одне дослідження включало пацієнтів, у яких спостерігалось 71533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК) та яких порівнювали з 1430833 та 172426 особами контрольної популяції відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивна доза) асоціювалися з корегованим ВР 1,29 (95% ДІ: 1,23-1,35) для БКК та 3,98 (95% ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв'язок між кумулятивною дозою та відповіддю для БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи

(ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 пацієнтів, у яких спостерігалися випадки раку губи, порівнювали з 63067 особами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Співвідношення кумулятивна доза/відповідь було продемонстровано з корегованим ВР 2,1 (95% ДІ: 1,7-2,6), який збільшувався до ВР 3,9 (3,0-4,9) для високих доз (~ 25000 мг) та ВР 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Фармакокінетика.*

##### Квінаприл.

Після перорального застосування максимальна концентрація квінаприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. Прийом їжі не впливає на абсорбцію квінаприлу. Після всмоктування квінаприл швидко та майже повністю метаболізується до свого основного активного метаболіту – квінаприлату. Також утворюється декілька інших кількісно неважливих та фармакологічно неактивних метаболітів. Пікова концентрація квінаприлату у плазмі крові спостерігається приблизно через 2–3 години після перорального прийому квінаприлу. Зв'язування квінаприлу та квінаприлату з білками становить приблизно 97 %. Близько 60 % застосованої дози квінаприлу виводиться нирками, а 40 % — із калом. Квінаприлат виводиться переважно нирками, період напіввиведення з плазми становить приблизно 3 години, напівперіод дисоціації АПФ становить близько 26 годин. У пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких становив до 60 мл/хв, спостерігалася нормальна динаміка рівнів квінаприлу та квінаприлату в плазмі крові. У пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв рівні квінаприлату зростають, збільшується час досягнення пікової концентрації, період напіввиведення також продовжується.

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

Виведення квінаприлату також знижене у пацієнтів літнього віку (понад 65 років) і в пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня. Уповільнене виведення корелює із порушенням функції нирок, яке часто спостерігається у людей літнього віку. Тому може виникнути потреба знизити дозу квінаприлу для пацієнтів із порушенням функції нирок середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) та пацієнтів літнього віку. Зменшення рівня квінаприлату в плазмі спостерігалася в пацієнтів із цирозом печінки. Воно спричиняється зниженням метаболізму квінаприлу під час проходження через печінку.

##### Гідрохлоротіазид.

60–80 % гідрохлоротіазиду всмоктується після перорального застосування. Пік концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі, який складає 70 нг/мл, досягається через 1,5–4 години після перорального застосування 12,5 мг гідрохлоротіазиду; 142 нг/мл — через 2–5 годин після перорального застосування 25 мг гідрохлоротіазиду; 260 нг/мл — через 2–4 години після перорального застосування 50 мг гідрохлоротіазиду.

65 % гідрохлоротіазиду зв'язується з білками плазми; відносний об'єм розподілу становить 0,5–1,1 л/кг.

Гідрохлоротіазид виводиться нирками практично у незміненому вигляді (понад 95 %). Після перорального разового прийому 50–70 % дози виводиться протягом 24 годин, а мінімальна

кількість препарату, яку можна виявити, наявна в сечі вже через 60 хвилин.

Період напіввиведення становить 6–8 годин.

Зниження екскреції та подовження періоду напіввиведення спостерігаються у разі ниркової недостатності. Цьому процесу притаманна тісна кореляція ниркового кліренсу гідрохлоротіазиду з кліренсом креатиніну.

За наявності цирозу печінки відповідних змін у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду немає. Дослідження кінетики гідрохлоротіазиду за участю пацієнтів із серцевою недостатністю не проводилися.

*Біодоступність.*

Квінаприл.

Відповідно до результатів визначення лікарського засобу в сечі, ступінь абсорбції квінаприлу після перорального застосування становить приблизно 60 %.

У шести жінок, які годують груддю, після разового прийому квінаприлу в дозі 20 мг співвідношення концентрації квінаприлу в грудному молоці та плазмі крові становило 0,12. Через 4 години після застосування квінаприлу в грудному молоці не виявлено. У всіх випадках концентрація квінаприлу в грудному молоці була нижчою за межі визначення (< 5 мкг/л). Згідно з розрахунками, немовля, яке перебуває на грудному вигодовуванні, отримує приблизно 1,6 % від дози квінаприлу, яку застосовувала мати.

Гідрохлоротіазид.

Біодоступність гідрохлоротіазиду становить близько 70 % після перорального застосування.

Комбіноване застосування квінаприлу та гідрохлоротіазиду.

Таблетки препарату Аккузид® 20, вкриті плівковою оболонкою, біоеквівалентні одночасному застосуванню відповідних окремих речовин.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Есенціальна гіпертензія, коли неможливо забезпечити адекватний контроль гіпертензії за допомогою лише квінаприлу.

### ***Протипоказання.***

– Підвищена чутливість до діючих речовин або інших компонентів препарату, тіазидів або сульфонамідів (слід враховувати можливі перехресні реакції).

– Наявність в анамнезі вродженого/ідіопатичного ангіоневротичного набряку, у тому числі пов'язаного з попередньою терапією інгібіторами АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту).

- Комбінація з сакубітрилом/валсартаном (через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку). Лікування препаратом Аккузид® 20 не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Порушення функції нирок тяжкого ступеня (креатинін сироватки більше 1,8 мг/дл або кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).
- Процедури діалізу.
- Білатеральний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки.
- Стан після трансплантації нирки.
- Анурія.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія.
- Декомпенсована серцева недостатність.
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Тяжкі порушення функції печінки (прекома/кома) або первинні захворювання печінки.
- Клінічно значущі порушення електролітного балансу (гіперкальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія).
- Дитячий вік (через недостатній досвід застосування).
- Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю», годування груддю слід припинити).

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

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

У разі необхідності проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) або десенсибілізуючої терапії щодо токсинів комах лікарський засіб слід тимчасово замінити іншими антигіпертензивними лікарськими засобами.

Під час терапії препаратом Аккузид® 20 протипоказано проведення діалізу або гемофільтрації з використанням поліакрилонітрильних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад «AN69»), оскільки під час проведення діалізу або гемофільтрації існує ризик розвитку реакцій гіперчутливості (анафілактоїдних реакцій), включаючи загрозливий для життя шок. У разі

необхідності проведення гемодіалізу слід замінити лікарський засіб на препарат, який не є інгібітором АПФ, або використати альтернативні мембрани для діалізу.

Супутнє застосування препарату Аккузид® 20 та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нижчезазначені взаємодії були описані при супутньому застосуванні препарату Аккузид® 20, інших інгібіторів АПФ або гідрохлоротіазиду з наведеними нижче речовинами.

Кухонна сіль. Знижується антигіпертензивний ефект препарату Аккузид® 20.

Антигіпертензивні засоби (у т.ч. інші діуретики, бета-блокатори), нітрати, вазодилататори, барбітурати, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, алкоголь. Підвищується антигіпертензивний ефект препарату Аккузид® 20.

Хірургія/ анестезуючі засоби. Різке падіння кров'яного тиску. Під час проведення невідкладних операцій дозу препаратів для премедикації та анестезуючих засобів необхідно зменшити (анестезіолог повинен бути проінформований про лікування препаратом Аккузид® 20).

Аналгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), інші протизапальні засоби (у т.ч. похідні саліцилової кислоти, індометацин). Можливе пригнічення антигіпертензивного ефекту препарату Аккузид® 20 (необхідний регулярний нагляд!). При застосуванні НПЗП та інгібіторів АПФ їх дія щодо збільшення рівня калію у сироватці має адитивний ефект та може погіршувати функцію нирок. Зазвичай реакція є оборотною. Рідко, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, наприклад у пацієнтів з дегідратацією, можливий розвиток гострої ниркової недостатності (необхідний регулярний нагляд!).

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

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

Алкоголь. Посилення антигіпертензивної дії препарату Аккузид® 20, підвищення дії алкоголю, посилення ортостатичної гіпотензії (також з барбітуратами або наркотичними речовинами).

Глікозиди дигіталісу. Ефекти та небажані ефекти глікозидів дигіталісу можуть посилюватись при наявному дефіциті калію та/або магнію. Спричинені тіазидом порушення електролітного балансу, такі як дефіцит калію та/або магнію, підвищують ризик токсичності глікозидів дигіталісу, що, у свою чергу, може призводити до летальної аритмії (див. розділ «Особливості застосування»).

Засоби, що асоціюються з виникненням тахікардії типу «пірует». Через ризик виникнення гіпокаліємії слід дотримуватись обережності під час застосування гідрохлоротіазиду з такими лікарськими засобами, як глікозиди дигіталісу, або іншими препаратами, які можуть

спричиняти тахікардію типу «пірует».

Пероральні протидіабетичні лікарські засоби, інсулін. Можливе підвищення чутливості до інсуліну та асоційована гіпоглікемія (необхідний регулярний нагляд!, див. розділ «Особливості застосування»). Індукована тiazидами гіперглікемія може порушувати контроль рівня цукру в крові. Падіння рівня калію у плазмі крові підвищує непереносимість глюкози. За необхідності проводять моніторинг рівня цукру в крові та вводять додатковий калій для підтримки відповідного рівня у плазмі крові, а також у разі потреби застосовують протидіабетичні засоби (див. розділ «Особливості застосування»).

Катехоламіни (у т.ч. епінефрин, норадреналін). Гідрохлоротіазид може спричиняти послаблення ефекту, проте недостатнє для відміни супутнього застосування.

Калійуретичні діуретики (наприклад фуросемід), глюкокортикоїди, АКГГ (адренкортикотропні гормони), карбенексолон, амфотерицин В, пеніцилін G, саліцилати або зловживання проносних засобів. Підвищені втрати магнію та/або калію (особливо гіпокаліємія), спричинені гідрохлоротіазидом (необхідний регулярний нагляд!).

Холестирамін, коlestипол. Знижується абсорбція гідрохлоротіазиду зі шлунково-кишкового тракту.

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

Цитостатичні засоби (наприклад циклофосфамід, фторурацил, метотрексат). Гідрохлоротіазид посилює токсичну дію на кістковий мозок (особливо гранулоцитопенію).

Міорелаксанти типу кураре. Гідрохлоротіазид посилює та подовжує міорелаксантийний ефект (анестезіолог повинен бути проінформований про лікування препаратом Аккузид® 20).

Метилдопа. Повідомлялося про окремі випадки гемолізису внаслідок утворення антитіл до гідрохлоротіазиду.

Нейролептики та іміпрамін. Посилення антигіпертензивного ефекту квінаприлу.

Тетрацикліни та інші препарати, що взаємодіють з магнієм. Під час одночасного застосування здоровими добровольцями спостерігалось зниження абсорбції тетрациклінів на 28-37 %, оскільки Аккузид® 20 містить карбонат магнію. Рекомендується уникати паралельного застосування препарату Аккузид® 20 та тетрациклінів.

Антациди. Антациди можуть знизити біодоступність квінаприлу/гідрохлоротіазиду.

Інші активні речовини. Не було відмічено клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій при супутньому застосуванні пропанололу, гідрохлоротіазиду чи циметидину.

Варфарин. При одночасному застосуванні квінаприлу 2 рази на добу не було суттєвої зміни антикоагулянтного ефекту варфарину при його разовому застосуванні (виміряного на основі протромбінового часу).

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

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

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

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

Інші препарати, що можуть спричиняти ангіоневротичний набряк. Пацієнти, які паралельно застосовують інгібітор мТОР (наприклад темсиролімус) або інгібітор ДПП-IV (наприклад вілдагліптин), можуть мати схильність до виникнення ангіоневротичного набряку. Тому необхідно з обережністю починати лікування інгібітором мТОР або інгібітором ДПП-IV пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоційована з більшою частотою розвитку таких побічних реакцій, як гіпотензія, гіперкаліємія та знижена функція нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні із застосуванням лише РААС-активних засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Необхідно проводити ретельний моніторинг кров'яного тиску, функцій нирок, концентрацій електролітів у пацієнтів, які одночасно з препаратом Аккузид® 20 застосовують інші активні речовини, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

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

Аліскірен. Не застосовувати квінаприл разом з аліскіреном хворим на цукровий діабет або пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв/1,73 м²).

Антиподагричні засоби (алопуринол, урикозурики, інгібітори ксантин-оксигенази). Індукована тіазидом гіперурикемія може знижувати ефективність алопуринолу чи пробенециду при лікуванні подагри. При одночасному застосуванні гідрохлоротіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

### ***Особливості застосування.***

Не слід застосовувати Аккузид® 20 під час проведення аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстран-сульфатною абсорбцією з використанням поліакрилонітрильних мембран з високою інтенсивністю потоку («AN69») або при проведенні десенсибілізуючої терапії проти отрут комах (див. розділ «Протипоказання»).

### ***Реакції гіперчутливості.***

Можливі реакції гіперчутливості (наприклад пурпура, фотосенсибілізація, кропив'янка, некротизуючий ангіїт, респіраторний дистрес, включаючи пневмонію й набряк легенів, та анафілактичні реакції) у пацієнтів з наявністю або без наявності в анамнезі випадків алергії або бронхіальної астми.

Аккузид® 20 можна призначати лише після дуже ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків та під постійним контролем характерних клінічних та лабораторно-хімічних параметрів у разі:

- клінічно значущої протеїнурії (більше ніж 1 г/добу);
- порушення імунної реактивності або наявності колагенових захворювань (системний червоний вовчак, склеродермія);
- одночасного системного застосування препаратів, які пригнічують захисні функції організму (кортикостероїди, цитостатики, антиметаболіти), алопуринолу, прокаїнамідів, літію, глікозидів дигіталісу, проносних засобів;
- подагри;
- гіповолемії;
- церебросклерозу;
- склерозу коронарних артерій;
- вираженого або латентного діабету;
- порушень функції печінки.

Необхідно перевіряти функцію нирок перед застосуванням препарату. У разі прийому супутніх лікарських засобів, які можуть збільшити рівень калію в сироватці, слід дотримуватися обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Літії.***

Літії не слід призначати разом з діуретиками, оскільки останні можуть знизити виведення літію нирками й, таким чином, підвищити ризик прояву його токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно відновити водно-сольовий баланс до початку терапії.

Особливо на початку терапії Аккузид® 20 слід застосовувати лише за умови інтенсивного моніторингу артеріального тиску та/або репрезентативних лабораторних параметрів у:

- пацієнтів із порушеною функцією нирок (креатинін у сироватці становить до 1,8 мг/дл або кліренс креатиніну 30–60 мл/хв);
- пацієнтів із тяжкою гіпертензією;
- пацієнтів віком від 65 років.

#### 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 не рекомендовано застосовувати подвійну блокаду РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

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

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

Відповідно до можливого застосування індивідуальних компонентів у разі зниженої серцевої активності, Аккузид® 20 також можна застосовувати, якщо підібрані дози індивідуальних компонентів відповідають таким у складі препарату Аккузид® 20.

#### Гіпотензія.

Аккузид® 20 може спричиняти симптоматичну гіпотензію, яка зазвичай виникала не частіше ніж під час монотерапії компонентами препарату. Поодинокі випадки симптоматичної гіпотензії спостерігаються у пацієнтів з неускладненою гіпотензією. Випадки ймовірніші у пацієнтів із втратою рідини внаслідок терапії діуретиками, дотримання сольової дієти, діалізу, діареї, блювання або тяжкої ренінзалежної гіпертензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аккузид® 20 слід обережно застосовувати пацієнтам, які паралельно отримують лікування іншими антигіпертензивними засобами, оскільки тіазид у складі препарату може посилити антигіпертензивну дію інших препаратів, особливо гангліоблокаторів або адреноблокаторів периферичної дії. У пацієнтів, яким проводили симпатектомію, також може посилитись антигіпертензивна дія тіазиду в складі препарату.

Якщо виникає симптоматична гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину та, якщо необхідно, ввести ізотонічний розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, проте в такому випадку слід розглянути питання про призначення нижчих доз.

У пацієнтів із *застійною серцевою недостатністю* з нирковою недостатністю або без неї антигіпертензивна терапія інгібіторами АПФ може призвести до надмірного зниження артеріального тиску, що може призводити до олігурії, азотемії та в поодиноких випадках до гострої ниркової недостатності й летального наслідку. Лікування таких пацієнтів потрібно починати під ретельним медичним наглядом; за цими пацієнтами слід уважно спостерігати протягом перших двох тижнів лікування та щоразу при підвищенні дози.

### Серцева недостатність/ захворювання серця.

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можливі зміни функції нирок у пацієнтів зі схильністю до таких захворювань. У пацієнтів з *тяжкою серцевою недостатністю*, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування квінаприлом може супроводжуватись олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в поодиноких випадках – гострою нирковою недостатністю й призвести до летального наслідку.

У деяких пацієнтів з гіпертензією або серцевою недостатністю за відсутності вираженого попереднього захворювання нирок можна було спостерігати підвищення рівнів залишкового азоту сечовини та креатиніну у сироватці крові (у 1,25 рази більше за верхню межу норми). Це підвищення зазвичай було незначним та мало оборотний характер, особливо у разі, коли квінаприл застосовували у поєднанні з сечогінним препаратом. Підвищення рівнів залишкового азоту сечовини у крові та креатиніну у сироватці спостерігали у кожному випадку у 2 % пацієнтів з гіпертензією при застосуванні квінаприлу як монотерапії та у 4 % та 3 % пацієнтів з гіпертензією відповідно при застосуванні квінаприлу/гідрохлоротіазиду. Таке підвищення частіше виникає у пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. У таких випадках може бути потрібним зниження дози та/або відміна сечогінного препарату та/або квінаприлу.

### 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.

При застосуванні тіазидів повідомлялося про випадки синдрому Стівенса – Джонсона та випадки загострення та активації системного червоного вовчака.

### Кашель.

Під час застосування інгібіторів АПФ, включаючи квінаприл, повідомлялося про кашель. За характеристикою кашель без мокроти, постійний і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібітором АПФ, слід розглядати як частину його диференціальної діагностики.

### Ангіоневротичний набряк.

У пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, спостерігався ангіоневротичний набряк з частотою 0,1 % для квінаприлу. Якщо виникає стридор гортані або розвивається ангіоневротичний набряк обличчя, язика чи голосової щілини, необхідно негайно припинити лікування квінаприлом. Пацієнтам слід надати відповідну медичну допомогу та пильно спостерігати за їх станом, доки не зникне набряк. Якщо набряк поширюється тільки на обличчя та губи, зазвичай він зникає без лікування. Антигістамінні препарати можна застосовувати для пом'якшення таких симптомів. Ангіоневротичний набряк гортані може призвести до летального наслідку. У разі обструкції дихальних шляхів через ураження язика, голосової щілини або гортані необхідно негайно вжити відповідних екстрених заходів (див. розділ «Передозування»).

Пацієнти з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, не асоційованого з терапією інгібітором АПФ, можуть мати схильність до виникнення ангіоневротичного набряку під час

застосування цього препарату (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

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

У пацієнтів, які отримують одночасне лікування мТОР (мішень рапаміцину у ссавців)-інгібітором (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або ДПП-IV(дипептидилпептидаза-IV)-інгібітором (наприклад, вілдагліптин), може бути підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку (тобто набряку дихальних шляхів або язика, що супроводжується або не супроводжується утрудненням дихання). Тому необхідно з обережністю починати лікування інгібітором мТОР або інгібітором ДПП-IV пацієнтам, яким вже призначався інгібітор АПФ.

#### Інтестинальний ангіоневротичний набряк.

Повідомлялось про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. Пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою та блюванням або без них); в деяких випадках в анамнезі не було ангіоневротичного набряку обличчя, а рівні C-1-естерази були в нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку ставився за допомогою комп'ютерної томографії або ультразвукового дослідження або під час хірургічного втручання, а симптоми зникали після припинення застосування інгібітору АПФ. Кишковий ангіоневротичний набряк слід включити до диференціальної діагностики пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ та скаржаться на біль у животі.

Застосування препарату Аккузид® 20 може стати причиною позитивних результатів тесту на допінг. Застосування препарату Аккузид® 20 як допінгу може створювати загрозу для здоров'я.

#### Гостра респіраторна токсичність.

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, Аккузид® 20 слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше був ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

#### Етнічні особливості.

Повідомлялось, що у пацієнтів негроїдної раси, які отримували терапію інгібітором АПФ,

частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з іншими етнічними групами. Слід також зазначити, що інгібітори АПФ під час контрольованих клінічних досліджень продемонстрували нижчу антигіпертензивну дію у пацієнтів негроїдної раси, аніж в інших.

#### Порушення електролітного балансу.

За пацієнтами, які отримують лікування квінаприлом/гідрохлоротіазидом, слід спостерігати щодо наявності клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, спричиненого тіазидом. У таких пацієнтів слід систематично контролювати концентрації електролітів у сироватці крові (особливо натрію та калію). Оскільки квінаприл пригнічує утворення альдостерону, комбіноване лікування разом з гідрохлоротіазидом може зменшити до мінімуму ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої діуретиками.

Протилежні ефекти квінаприлу та гідрохлоротіазиду на рівень калію в сироватці крові зрівноважують один одного, тому впливу на рівень калію в сироватці крові може не спостерігатися. Проте в деяких пацієнтів один з ефектів може переважати, а у деяких пацієнтів може з'явитись необхідність постійної замісної терапії розчинами калію. Тому на початку та регулярно під час лікування слід контролювати концентрації електролітів, щоб забезпечити завчасне виявлення будь-якого можливого порушення електролітного балансу.

Тіазиди зменшують виведення кальцію нирками. У деяких пацієнтів, які отримували довготривале лікування тіазидами, спостерігались патологічні зміни надниркових залоз з гіперкальціємією та гіпофосфатемією. Про найтяжчі ускладнення гіперпаратиреозу (нирковокам'яну хворобу, резорбцію кістки, пептичні виразки) не повідомлялось.

Прийом тіазидів слід припинити перед проведенням обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз.

Тіазиди посилюють виведення магнію з сечею, тому можливе виникнення гіпомagneмії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Інші метаболічні ефекти.

Тіазидні діуретики можуть спричинити зниження переносимості глюкози, підвищення рівнів холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у плазмі крові. Зазвичай дані ефекти незначні, але у чутливих пацієнтів вони можуть зумовити появу клінічних проявів подагри або цукрового діабету.

#### Сироватковий калій.

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

### Гіпокаліємія.

Лікування тiazидними діуретиками асоціювалось з гіпокаліємією, гіпонатріємією або гіпохлоремічним алкалозом. Такі розлади можуть проявлятися у вигляді сухості в роті, відчуття спраги, слабкості, перевтоми, сонливості, занепокоєння, болю в м'язах або спазмів, слабкості в м'язах, зниження артеріального тиску, олігурії, тахікардії, нудоти, сплутаності свідомості, судом та блювання.

Гіпокаліємія також може підвищити чутливість або посилити реакцію серця на токсичну дію дигіталісу.

Найбільший ризик виникнення гіпокаліємії у пацієнтів з цирозом печінки, форсованим діурезом, недостатнім надходженням електролітів з їжею, а також у пацієнтів, які паралельно отримують лікування кортикостероїдами, адренкортикотропними гормонами або іншими лікарськими засобами, які підвищують ризик виникнення індукованої тiazидними діуретиками гіпокаліємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ).

У деяких пацієнтів, які отримували квінаприл та інші інгібітори АПФ, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ) і подальша гіпонатріємія. Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів літнього віку та інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії.

### Цукровий діабет.

Індукована тiazидом гіперглікемія може порушувати контроль за рівнем цукру у крові. Падіння рівня калію у плазмі крові підвищує непереносимість глюкози. За необхідності проводять моніторинг рівня цукру у крові та вводять додатковий калій для підтримки відповідного рівня у плазмі крові, а також, якщо потрібно, застосовують протидіабетичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібітори АПФ можуть підвищити чутливість до інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом; застосування цих препаратів асоціювалося з виникненням гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували лікування пероральними протидіабетичними лікарськими засобами або інсуліном. Тому необхідний ретельний моніторинг рівня глюкози в крові, особливо під час першого місяця лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Нейтропенія/агранулоцитоз.

У поодиноких випадках інгібітори АПФ асоціювались з виникненням агранулоцитозу і пригніченням кісткового мозку у пацієнтів з неускладненою гіпертензією. Такі симптоми спостерігались частіше у пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо у тих, хто мав захворювання, асоційовані з супутнім застосуванням імунодепресантів або інших лікарських засобів, які можуть бути асоційовані з нейтропенією/агранулоцитозом.

Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які ознаки інфекції (наприклад біль у горлі, жар), оскільки це може бути симптомом нейтропенії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У поодиноких випадках повідомлялося про агранулоцитоз, асоційований з терапією квінаприлом.

Пацієнти з колагенозом або захворюваннями нирок, які отримували інгібітори АПФ, потребують регулярного контролю кількості лейкоцитів крові.

#### Хірургічне втручання/ анестезія.

Під час серйозного хірургічного втручання або при застосуванні анестезуючих засобів, що спричиняють зниження артеріального тиску, квінаприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаційного вивільнення реніну. У разі гіпотензії, що вважається результатом описаного вище механізму, артеріальний тиск може бути відкоригований шляхом поповнення об'єму рідини.

#### Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.

Сульфонамід або похідні сульфонамідів, такі як гідрохлоротіазид, можуть спричинити ідіосинкратичні реакції, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать різке зниження гостроти зору або біль в очі, що зазвичай виникають протягом від декількох годин до декількох тижнів після початку застосування препарату. Відсутність лікування гострої закритокутової глаукоми може призвести до необоротної втрати зору. Для лікування, в першу чергу, потрібно якомога швидше припинити застосування гідрохлоротіазиду. Якщо не вдається контролювати внутрішньоочний тиск, слід враховувати можливу необхідність швидкої медичної допомоги або хірургічного втручання. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми належать наявність в анамнезі алергії на сульфонамід або пеніцилін.

#### Немеланомний рак шкіри.

Під час двох епідеміологічних досліджень, проведених на базі Датського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК)] з впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ та рекомендувати регулярно перевіряти стан шкіри на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Рекомендовано вживати запобіжних заходів, таких як обмеження впливу сонячного світла та ультрафіолетових променів, а в разі такого впливу пацієнтам слід порадити відповідні засоби захисту, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно досліджувати, включаючи гістологічні дослідження методом біопсії. Також слід повторно оцінити доцільність застосування гідрохлоротіазиду пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Лактоза.

Аккузид® 20 не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, повною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

#### Інгібітори АПФ.

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 з другого триместру вагітності. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на наявність гіпотензії.

#### Гідрохлоротіазид.

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо протягом першого триместру, обмежений. Доказів, отриманих у ході досліджень на тваринах, недостатньо. Гідрохлоротіазид проходить крізь плаценту. З огляду на фармакологічний механізм дії, його застосування під час другого та третього триместрів вагітності може спричинити порушення кровотоку між плодом і плацентою, а також може спричинити жовтяницю, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенію плода або новонародженого.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати за наявності гестаційного набряку, гестаційної гіпертензії або преєклампсії через ризик зниження об'єму плазми та зниження перфузії плаценти.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність.*

Застосування інгібіторів АПФ та гідрохлоротіазиду протипоказано вагітним та жінкам, які планують вагітність (див. розділ «Протипоказання»). Жінок, які планують завагітніти, необхідно перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має необхідний профіль безпеки для застосування під час вагітності. При діагностуванні вагітності застосування препарату Аккузид® 20 потрібно одразу припинити та призначити альтернативну терапію за необхідності (див. розділ «Протипоказання»).

##### *Годування груддю.*

Обмежені дані з фармакокінетики препарату продемонстрували дуже низькі концентрації в грудному молоці (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Незважаючи на те, що ці концентрації виявлялись клінічно незначущими, застосування препарату Аккузид® 20 не рекомендується під час годування груддю недоношених дітей та протягом першого тижня після народження, оскільки є гіпотетичний ризик впливу на серцево-судинну систему та нирки, а також у зв'язку з недостатністю клінічного досвіду.

#### *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 іншою технікою, особливо на початку лікування, під час збільшення дози, при переході на іншу терапію або у разі вживання алкоголю.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

Аккузид® 20 можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Всю зазначену добову кількість препарату необхідно прийняти вранці (одноразова доза), запиваючи великою кількістю рідини.

Таблетка може бути розділена на дві рівні дози.

Тривалість застосування визначає лікар.

Загалом лікування гіпертензії слід починати з невеликих доз однієї активної речовини, а потім поступово збільшувати дозу.

Комбіновану терапію препаратом Аккузид® 20 рекомендується розпочинати тільки після титрування доз окремих компонентів (квінаприлу та гідрохлоротіазиду). За наявності клінічних показань слід розглянути можливість негайного переходу з монотерапії на комбіновану терапію.

#### Примітка.

Оскільки можливе надмірне зниження артеріального тиску, коли схему лікування змінюють із монотерапії квінаприлом на комбіновану терапію препаратом Аккузид® 20, зокрема у пацієнтів із дефіцитом солей та/або рідини (наприклад, у разі блювання, діареї, лікування діуретиками), тяжкою артеріальною гіпертензією, за пацієнтами слід проводити нагляд принаймні протягом 6 годин.

**Звичайна добова доза для пацієнтів, яким показана комбінована терапія, становить 1 таблетку препарату Аккузид® 20 (відповідає 20 мг квінаприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду) зранку. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1 таблетки препарату Аккузид® 20.**

*Особливі групи пацієнтів.*

Пацієнти з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) та пацієнти літнього віку (понад 65 років).

Слід проводити ретельний підбір дози (титрування окремих компонентів).

Лікування хворих із легким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) слід починати з 5 мг квінаприлу як монотерапії. Підтримувальна доза, як правило, становить від 5 до 10 мг квінаприлу на день. Максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг квінаприлу на добу.

Титрування дози гідрохлоротіазиду проводиться для пацієнтів, яким додатково потрібен діуретик. Надалі контроль артеріального тиску можна проводити препаратом Аккузид® 20.

Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) застосування препарату Аккузид® 20 протипоказано.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені (див. розділ

«Протипоказання»).

### ***Передозування.***

Немає конкретних даних щодо передозування та лікування передозування комбінацією квінаприлу/гідрохлоротіазиду.

#### Симптоми передозування чи інтоксикації.

Залежно від ступеня передозування можливі такі симптоми: персистуючий діурез, порушення електролітного балансу, тяжка гіпотензія, розлади свідомості (з можливим прогресуванням у кому), судоми, парез, аритмія серця, брадикардія, шок, ниркова недостатність, паралітичний ілеус.

#### Лікування інтоксикації.

а) Рекомендується вжити таких невідкладних заходів у разі ангіоневротичного набряку з ураженням язика, голосової щілини та/або гортані, що загрожує життю:

Негайне підшкірне введення 0,3–0,5 мг адреналіну (наприклад 0,3–0,5 мл розчину 1: 1000) або повільне внутрішньовенне введення 0,1 мг адреналіну (дотримуйтеся інструкцій щодо розведення) за умов моніторингу ЕКГ і артеріального тиску та подальше системне введення глюкокортикоїдів.

Крім того, рекомендоване внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів і антагоністів  $H_2$ -рецепторів.

На додаток до введення адреналіну можна вводити  $C_1$ -інактиватор у разі відомого його дефіциту.

б) Терапевтичні заходи у разі передозування чи інтоксикації залежать від способу застосування, часу після застосування, типу та тяжкості симптомів. Окрім загальних заходів для виведення препарату Аккузид® 20 (у т.ч. промивання шлунка, застосування адсорбентів і сульфату натрію протягом 30 хв після прийому препарату Аккузид® 20), життєво важливі параметри слід перевіряти та коригувати в умовах інтенсивної терапії. Квінаприл та гідрохлоротіазид кількісно не виводяться діалізом.

Якщо виникла гіпотензія, спершу необхідно здійснити відновлення водно-сольового балансу. Якщо реакція є недостатньою, необхідно додатково вводити катехоламіни внутрішньовенно. Також можна розглянути доцільність застосування ангіотензину II.

У разі стійкої брадикардії можна розглянути доцільність застосування пейсмейкерної терапії.

Необхідно ретельно слідкувати за показниками водно-електролітного та кислотно-лужного балансів, за рівнем цукру в крові, а також за речовинами, що виводяться з сечею. У разі гіпокаліємії слід застосовувати добавки калію.

### ***Побічні реакції.***

Під час лікування квінаприлом/гідрохлоротіазидом спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

| Клас системи органів                                                                       | Частота          | Побічні реакції                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції та інвазії                                                                        | Часто            | Вірусні інфекції, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт*, риніт*                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                            | Нечасто          | Інфекції сечовивідних шляхів, синусит                                                                                                                                                                                                                                       |
| Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти та поліпи) | Частота невідома | Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)^                                                                                                                                                                                            |
| Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи                                        | Нечасто          | Анемія, лейкопенія, нейтропенія**, еозинофілія* (особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, колагеновими судинними захворюваннями або у разі супутньої терапії алопуринолом, прокаїнамідом чи деякими лікарськими засобами, які пригнічують захисні функції організму) |
|                                                                                            | Рідко            | Гемолітична анемія* <sup>∞</sup> , тромбоцитопенія*                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                            | Дуже рідко       | Агранулоцитоз**, панцитопенія (особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, колагенозом або супутньою терапією алопуринолом, прокаїнамідом чи певними деякими лікарськими засобами, які пригнічують захисні функції організму)                                           |
| Розлади з боку імунної системи                                                             | Рідко            | Анафілактоїдні реакції*                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Розлади з боку ендокринної системи                                                         | Частота невідома | Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ)                                                                                                                                                                                                              |
| Розлади метаболізму та харчування                                                          | Часто            | Гіперкаліємія**, подагра*, гіперурикемія**, гіпонатріємія                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                            | Нечасто          | Порушення переносимості глюкози                                                                                                                                                                                                                                             |
| Розлади з боку психіки                                                                     | Часто            | Безсоння* (частково через порушення водно-електролітного балансу)                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                            | Нечасто          | Сплутаність свідомості*, депресія*, нервозність*, зміни настрою (частково через порушення водно-електролітного балансу)                                                                                                                                                     |
| Неврологічні розлади                                                                       | Часто            | Запаморочення*, головний біль*, сонливість*, апатія, запаморочення (частково через порушення водно-електролітного балансу)                                                                                                                                                  |
|                                                                                            | Нечасто          | Транзиторна ішемічна атака*, непритомність*, парестезія*, зміна смаку або його тимчасова втрата (частково через порушення водно-електролітного балансу)*, порушення рівноваги                                                                                               |
| Розлади з боку органів зору                                                                | Нечасто          | Амбліопія*, затуманений зір*, у разі застосування гідрохлоротіазиду може порушуватися утворення слізної рідини                                                                                                                                                              |
|                                                                                            | Частота невідома | Хоріоїдальний випіт, гостра міопія, закритокутова глаукома                                                                                                                                                                                                                  |
| Розлади з боку органів слуху та рівноваги                                                  | Часто            | Вертиго*                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                            | Нечасто          | Дзвін у вухах*                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                          |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Розлади з боку серця                                                     | <i>Дуже часто</i>                                                                       | Зміни ЕКГ і серцева аритмія (викликані гіпокаліємією, у разі прийому гідрохлоротіазиду)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                          | <i>Часто</i>                                                                            | Стенокардія**, тахікардія*, пришвидшене серцевиття*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                          | <i>Нечасто</i>                                                                          | Інфаркт міокарда*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | <i>Частота невідома</i>                                                                 | Аритмія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Розлади з боку судин                                                     | <i>Часто</i>                                                                            | Розширення судин*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | <i>Нечасто</i>                                                                          | Особливо на початку лікування препаратом Аккузид® 20 і за наявності у пацієнта дефіциту солей та/або рідини (наприклад, у результаті блювання, діареї, попереднього лікування діуретиками), тяжкою артеріальною гіпертензією, а також у разі збільшення дози препарату Аккузид® 20: гіпотензія* з такими симптомами, як запаморочення, слабкість, порушення зору; у разі застосування високих доз гідрохлоротіазиду може виникнути тромбоз та емболія (через згущення крові), особливо в літніх пацієнтів або за наявності венозних захворювань |
|                                                                          | <i>Дуже рідко</i>                                                                       | Апоплексія (окремі випадки у разі застосування інгібіторів АПФ у зв'язку із сильним падінням артеріального тиску)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | <i>Частота невідома</i>                                                                 | Ортостатична гіпотензія*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | <i>Часто</i>                                                                            | Сухий подразнювальний кашель, кашель*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | <i>Нечасто</i>                                                                          | Задишка*, сухість у горлі                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                          | <i>Рідко</i>                                                                            | Еозинофільна пневмонія**, обструкція верхніх дихальних шляхів через набряк Квінке (може призвести до смерті)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | <i>Дуже рідко</i>                                                                       | Бронхоспазм*, спрага, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»), в окремих випадках раптовий набряк легень із симптомами шоку; можлива алергічна реакція на гідрохлоротіазид                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Розлади з боку шлунково-кишкового тракту                                 | <i>Часто</i>                                                                            | Блювання*, діарея*, розлади травлення*, дискомфорт у верхніх відділах живота, біль у животі*, нудота*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | <i>Нечасто</i>                                                                          | Метеоризм*, сухість у роті*, запор, втрата апетиту                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                          | <i>Рідко</i>                                                                            | Глосит, панкреатит*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                          | <i>Дуже рідко</i>                                                                       | Ілеус*, субілеус*, інтестинальний ангіоневротичний набряк                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Розлади з боку гепатобіліарної системи                                   | <i>Нечасто</i>                                                                          | Гострий холецистит (особливо за наявності жовчнокам'яної хвороби)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | <i>Рідко</i>                                                                            | Гепатит (у разі лікування інгібітором АПФ)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                          | <i>Дуже рідко</i>                                                                       | Холестатична жовтяниця*, порушення функції печінки (у разі лікування інгібітором АПФ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Спадкові, сімейні та генетичні розлади                                   | Див. розділи «Протипоказання» та «Застосування в період вагітності та годування груддю» |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                            |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини                | <i>Нечасто</i>          | Алергічні шкірні реакції, наприклад екзантема*, кропив'янка*, свербіж*, а також токсичний епідермальний некроліз або набряк Квінке** (з ураженням губ, обличчя та/або кінцівок; у рідкісних випадках з ураженням гортані, глотки та/або язика, (див. розділ «Передозування»)), алопеція*, фоточутливість*, гіпергідроз**                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | <i>Рідко</i>            | Шкірні реакції можуть супроводжуватися лихоманкою, болем у м'язах і суглобах (міалгія, артралгія, артрит), васкулітом, псоріазиформним дерматитом*, мультиформною еритемою*, синдромом Стівенса – Джонсона*, ексфоліативним дерматитом*, пухирчаткою*                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | <i>Дуже рідко</i>       | Припливи, підвищене потовиділення, оніхолізіс, посилення симптомів синдрому Рейно, шкірний червоний вовчак (у разі застосування гідрохлоротіазиду); якщо є підозра на тяжкі шкірні реакції слід припинити прийом препарату Аккузид® 20.<br><i>Примітка.</i> Пацієнти негроїдної раси мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. В окремих випадках ці реакції шкіри можуть супроводжуватися еозинофілією, лейкоцитозом та/або підвищеними титрами антинуклеарних антитіл (АНА), підвищеною швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ). |
|                                                            | <i>Частота невідома</i> | Пурпура, псоріаз, загострення псоріазу                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини | <i>Часто</i>            | Біль у спині*, біль у м'язах*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | <i>Нечасто</i>          | Артралгія*, м'язові судоми, слабкість скелетних м'язів, парези (через гіпокаліємію)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                            | <i>Частота невідома</i> | Системний червоний вовчак                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів                 | <i>Часто</i>            | Може виникнути або посилитись порушення функції нирок*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | <i>Нечасто</i>          | Протеїнурія, іноді з супутнім погіршенням функції нирок                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | <i>Дуже рідко</i>       | Гостра ниркова недостатність, інтерстиційний абактеріальний нефрит із подальшим розвитком гострої ниркової недостатності (у разі прийому гідрохлоротіазиду)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                            | <i>Частота невідома</i> | Тубулоінтерстиційний нефрит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз    | <i>Нечасто</i>          | Еректильна дисфункція*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Загальні розлади та зміни в місці введення                 | <i>Часто</i>            | Підвищена втомлюваність*, астенія* (частково через порушення водно-електролітного балансу), біль у грудях*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | <i>Нечасто</i>          | Генералізований набряк**, лихоманка*, периферичний набряк*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | <i>Частота невідома</i> | Серозити                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|             |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дослідження | Часто            | Збільшення концентрації сечовини* <sup>√</sup> і креатиніну* в сироватці крові (особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок), зниження рівня гемоглобіну, гематокриту*, лейкоцитів або тромбоцитів; зниження концентрації натрію в сироватці крові (особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок). Гідрохлоротіазид може викликати гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпохлоремію, гіперкальціємію, глюкозурію та метаболічний алкалоз                           |
|             | Дуже рідко       | Збільшення концентрації білірубину та печінкових ферментів*; іноді спостерігалися гемоліз/ гемолітична анемія в поєднанні з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, але причинно-наслідковий зв'язок з інгібітором АПФ не міг бути встановлений; підвищений рівень цукру в крові, холестерину*, тригліцеридів**, сечової кислоти, амілази в сироватці крові; підвищення рівня калію в сироватці у пацієнтів із цукровим діабетом; збільшення екскреції білка в сечі |
|             | Частота невідома | Збільшення кількості антинуклеарних антитіл*, підвищена ШОЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>√</sup> Частіше такі підвищення виникали у пацієнтів, які під час лікування паралельно застосовували діуретики, аніж у тих, хто отримував монотерапію квінаприлом. Підвищення, що спостерігались, часто були оборотними, якщо терапія продовжувалась.

<sup>^</sup> Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень, спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

\* Побічні реакції, асоційовані з квінаприлом; частота при застосуванні квінаприлу/гідрохлоротіазиду.

\*\* Побічні реакції, асоційовані з квінаприлом; частота при застосуванні квінаприлу. Реакції, не асоційовані з компонентами квінаприл/гідрохлоротіазид.

<sup>∞</sup> У пацієнтів із вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спостерігалися окремі випадки гемолітичної анемії\*.

-

#### Результати клінічних лабораторних аналізів.

Електроліти сироватки крові: див. розділ «Особливості застосування».

Аналіз рівня сечової кислоти, глюкози, магнію в сироватці крові, функції парашитовидної залози та кальцію: див. розділ «Особливості застосування».

Гематологічний аналіз: див. розділ «Особливості застосування».

#### *Примітки*

Контроль зазначених вище лабораторних показників слід здійснювати перед початком

лікування та регулярно під час застосування препарату Аккузид® 20. Необхідно здійснювати ретельний моніторинг рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові, цукру в крові та формули крові, особливо на початку лікування та у пацієнтів групи ризику (хворі з порушенням функції нирок, колагенозом, пацієнтів, які отримують лікування імуносупресорними засобами, цитостатиками, алопуринолом, прокаїнамідом, глікозидами наперстянки, глюкокортикоїдами, проносними засобами, та пацієнти літнього віку).

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

*Звітвання про підозрювані побічні реакції.*

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** за рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/

Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.