

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**05.12.2014 № 939**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/3031/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**16.03.2016 № 197**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АККУЗИД® 10**  
**(ACCUZIDE® 10)**

**Склад:**

*діючі речовини:* quinaprilum; hydrochlorthiazidum.

1 таблетка містить 10,832 мг квінаприлу гідрохлориду, що еквівалентно 10 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, овальна, двоопукла, вкрита плівковою оболонкою таблетка з лінією розлому з обох боків та витисненим маркуванням «PD 222» з одного боку.

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

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

Аккузид® 10 — це комбінований препарат, що складається з інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту квінаприлу гідрохлориду і діуретика гідрохлоротіазиду (ГХТЗ).

Квінаприл і гідрохлоротіазид використовуються у вигляді монотерапії 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 підтримується при метаболічному ацидозі або метаболічного 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 введення Аккузиду, а максимальний ефект досягався приблизно через 2–4 години. Максимальний гіпотензивний ефект визначеної дози квінаприлу переважно спостерігався через 3–4 тижні.

У разі застосування рекомендованої добової дози антигіпертензивний ефект зберігається навіть під час довготривалої терапії. Раптове припинення застосування Аккузиду не призводить до швидкого надмірного підвищення артеріального тиску (феномен віддачі).

Супутне 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 безстрокове дослідження застосування телмісартану у вигляді монотерапії та в комбінації з раміприлом із використанням кінцевих точок] 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, враховуючи 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 електролітів 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.

#### *Фармакокінетика*

#### Квінаприл

Після перорального застосування максимальні концентрації квінаприлу у плазмі крові досягаються 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. Пікові концентрації квінаприлату у плазмі крові спостерігаються приблизно через 2-3 години після перорального прийому квінаприлу. Зв'язування квінаприлу та квінаприлату з білками становить приблизно 97%. Близько 60% введеної дози квінаприлу виводиться нирками, а 40% — із калом. Квінаприлат виводиться переважно нирками із напівперіодом ефективної кумуляції 3 години, напівперіод дисоціації АПФ становить близько 26 годин. Нормальна динаміка рівнів квінаприлу та квінаприлату в плазмі крові спостерігалася у пацієнтів із порушенням функції нирок з кліренсом креатиніну до 60 мл/хв. У пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв рівні квінаприлату зростають, збільшується час досягнення пікової концентрації, період напіввиведення також подовжується.

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 повільніше у літніх пацієнтів (старше 65 років) і в пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня та корелює із порушенням ниркових функцій, що часто спостерігається у осіб літнього віку. 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 введення. Пік концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі, який складає 70 нг/мл, досягається через 1,5–4 години після

перорального введення 12,5 мг гідрохлоротіазиду; 142 нг/мл — через 2–5 годин після перорального введення 25 мг гідрохлоротіазиду; 260 нг/мл — через 2–4 години після перорального введення 50 мг гідрохлоротіазиду.

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

Гідрохлоротіазид виводиться майже повністю незмінним нирками (понад 95%). Після прийому пероральної разової дози 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 серед 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%.

Після одноразового перорального застосування квінаприлу в дозі 20 мг шістьма жінками, які годували груддю, співвідношення між рівнями квінаприлу в молоці/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 введення.

##### Комбіноване застосування квінаприлу та гідрохлоротіазиду.

Таблетки Аккузиду, вкриті плівковою оболонкою, біоеквівалентні одночасному введенню відповідних окремих речовин.

### **Клінічні характеристики**

#### ***Показання***

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

#### ***Протипоказання***

Підвищена чутливість до активної речовини 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).

Порушення функції нирок важкого 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.

Порушення функції печінки важкого ступеня.

Клінічно значущі порушення електролітного балансу (гіперкальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія).

Дитячий вік (через недостатній досвід застосування).

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (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 у пацієнтів, яким проводили аферез ліпопротеїдів низької щільності з декстрин-сульфатною абсорбцією. Цей метод не слід застосовувати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ.

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

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

Супутнє застосування Аккузиду та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Наступні взаємодії були описані при супутньому застосуванні Аккузиду, інших інгібіторів АПФ або гідрохлоротіазиду з наведеними нижче речовинами.

Кухонна сіль. Знижується антигіпертензивний ефект Аккузиду.

Антигіпертензивні засоби (у т.ч. інші діуретики, бета-блокатори), нітрати, вазодилататори, барбітурати, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, алкоголь.

Підвищується антигіпертензивний ефект Аккузиду.

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

Анагетика, 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 Аккузиду (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.

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

Алкоголь. Посилення антигіпертензивної дії Аккузиду, 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 фатальної аритмії.

Засоби, пов'язані з тахікардією 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».

Оральні протидіабетичні лікарські засоби, інсулін. Можливе підвищення чутливості до інсуліну та асоційована гіпоглікемія (необхідний регулярний нагляд!, див. розділ «Особливості застосування»). Індукована тіазидами 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, за 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 з 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 Аккузидом).

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

Нейролептики та іміпрамін. Посилюють антигіпертензивний ефект квінаприлу.

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

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. Дія антикоагулянту (виміряна з протромбіновим часом) разової дози істотно не змінювалася, якщо квінаприл вводили на додаток два рази на день.

Засоби, що підвищують рівень калію в сироватці крові.

Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (у т.ч. спіронолактон, амilorид, триамтерен), солей калію або інших лікарських засобів, які, у свою чергу можуть посилювати підвищення рівня калію у сироватці крові (у т.ч. гепарин) призводить до значного підвищення рівня калію в сироватці крові викликане компонентом інгібітором АПФ (необхідний регулярний нагляд!, див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне введення інгібіторів АПФ з сульфаметоксазолом/триметопримом пацієнтам літнього віку та пацієнтам з порушенням функції нирок було асоційоване з виникненням тяжкої гіперкаліємії. Припускається, що це може бути наслідком взаємодії з

триметопримом. Тому, слід дотримуватись обережності під час одночасного застосування засобів, що містять квінаприл/гідрохлоротіазид та триметоприм, а також регулярно проводити контроль рівня калію у сироватці крові.

Інгібітори mTOR або DPP-4. Пацієнти, які паралельно застосовують інгібітор mTOR (наприклад, темсиролімус) або інгібітор DPP-4 (наприклад, вілдагліптин), можуть мати схильність до виникнення ангіоневротичного набряку. Тому, необхідно з обережністю починати лікування інгібітором mTOR або інгібітором DPP-4 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, пов'язана з більшою частотою розвитку таких побічних реакцій як гіпотензія, гіперкаліємія та знижена функція нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні з застосуванням лише РААС-активних засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Необхідно проводити ретельний моніторинг кров'яного тиску, функцій нирок, концентрацій електролітів у пацієнтів, які одночасно з Аккузидом застосовують інші активні речовини, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Аліскірен. Хворим на цукровий діабет або пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) забороняється призначати квінаприл разом з аліскіреном.

Антиподагричні засоби (алопуринол, урикозурики, інгібітори ксантин-оксигенази). Тіазид-індукована 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 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 пурпури, фотосенсибілізації, кропив'янки, некротизуючого ангіїту, респіраторного дистресу, включаючи пневмонію й набряк легенів, та анафілактичних реакцій) у пацієнтів з наявністю або без наявності в анамнезі випадків алергії або бронхіальної астми.

Аккузид можна призначати лише після дуже ретельної оцінки співвідношення між користю та ризиком та під постійним контролем характерних клінічних та лабораторно-хімічних параметрів у разі:

- клінічно значущої протеїнурії (більше ніж 1 г/добу);
- порушенням імунної реактивності або наявності колагенових захворювань (системний червоний вовчак, склеродермія);
- одночасного системного застосування препаратів, які пригнічують захисні функції організму (кортикостероїди, цитостатики, антиметаболіти), алопуринолу, прокаїнамідю, літію, дигіталісу, глікозидів, 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

Зазвичай, 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 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 супутнього 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 електrolітів і артеріального тиску.

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

У відповідності до можливого застосування індивідуальних компонентів у випадках зниженої серцевої активності, Аккузид також може застосовуватись, якщо підібрані дози для індивідуальних компонентів відповідають складу Аккузиду.

#### Гіпотензія

Аккузид може спричинити симптоматичну гіпотензію, яка зазвичай виникала не частіше ніж під час монотерапії кожним препаратом. Поодинокі випадки симптоматичної гіпотензії спостерігаються в пацієнтів з неускладненою гіпотензією. Випадки ймовірніші в пацієнтів з втратою рідини внаслідок терапії діуретиками, дотримання сольової дієти, діалізу, діареї, блювання або ренінової гіпертензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аккузид 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, за необхідності, ввести ізотонічний розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого застосування Аккузиду за умови обережної корекції дози після успішного лікування гіпотензії; проте, в такому випадку слід розглянути призначення Аккузиду в нижчих дозах.

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 пильним 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 раза 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.

Повідомлялося про випадки загострення та активації системного червоного вовчаку та синдрому Стівенса-Джонсона при застосуванні тіазидів.

### 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 пов'язаного з терапією інгібітором АПФ, можуть мати схильність до виникнення ангіоневротичного набряку під час застосування цього препарату (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, які паралельно застосовують інгібітор mTOR (наприклад темсіролімус) або інгібітор DPP-4 (наприклад вілдагліптин), можуть мати схильність до виникнення ангіоневротичного набряку. Тому, необхідно з обережністю починати лікування інгібітором mTOR або інгібітором DPP-4 пацієнтів, 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 цього); в деяких випадках в анамнезі не було ангіоневротичного набряку обличчя, а рівні С-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 Аккузиду може стати причиною позитивних результатів тесту на допінг.

Застосування Аккузиду як допінгу може створювати загрозу для здоров'я.

### 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. Для 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.

Протидіючий вплив квінаприлу та гідрохлоротіазиду 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 лікування та регулярно під час нього 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 гіпомагніємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Інші метаболічні ефекти

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

### Гіперкаліємія

Слід уважно вивчити можливість паралельного застосування лікарських засобів, що можуть підвищувати рівні калію. Пацієнтів слід застерегти, що застосування будь-яких дієтичних добавок калію, калієвмісних солезамінників або інших препаратів, що підвищують рівень калію у сироватці крові, можливе лише після попередньої консультації

з лікарем (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, конвульсій та блювання.

Гіпокаліємія також може посилити або принаймні підвищити чутливість серцевої реакції на токсичну дію дигіталісу.

Найбільший ризик виникнення гіпокаліємії в 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»).

#### Цукровий діабет

Тiazид-індукована 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, за потреби, застосовують протидіабетичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібітори АПФ можуть підвищити чутливість до інсуліну у пацієнтів з діабетом; ці препарати були асоційовані з виникненням гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували лікування пероральними протидіабетичними лікарськими засобами або інсуліном. У таких пацієнтів слід уважно спостерігати за рівнями 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 рівнів лейкоцитів у 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 випадку гіпотензії, що вважається результатом описаного вище механізму, артеріальний тиск може бути відкоригований шляхом поповнення об'єму рідини.

#### Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид (сульфонамід) може спричинити ідіосинкратичні реакції, що призводять до гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать різке зниження гостроти зору або біль в оці, що зазвичай виникають протягом 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.

#### Лактоза

Аккузид® не слід приймати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням мальабсорбції 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, починаючи 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. Враховуючи 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 тромбоцитопенією плода або новонародженого.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати за наявності гестаційного набряку, гестаційної гіпертензії або прееклампсії 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, або 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 Аккузиду необхідно 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 Аккузиду 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 недостатньо 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 можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Всю зазначену добову кількість препарату необхідно прийняти вранці (одноразова доза), запиваючи великою кількістю рідини.

Риска на таблетці служить лише для її розламування з метою полегшення проковтування, а не для розподілу на рівні дози.

Тривалість застосування визначає лікар.

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

Комбіновану терапію Аккузидом рекомендується розпочинати тільки після титрування доз окремих компонентів (квінаприлу та гідрохлоротіазиду). За наявності клінічних показань слід розглянути можливість негайного переходу з монотерапії до комбінованої терапії.

#### Примітка

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

Звичайна добова доза для пацієнтів, яким показана комбінована терапія становить 1 таблетка Аккузиду 10 (відповідає 10 мг квінаприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду) зранку. За необхідності, доза може бути збільшена з інтервалом у 2-3 тижні. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 2 таблеток Аккузиду 10.

#### *Особливі групи пацієнтів*

#### Пацієнти з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) та пацієнти літнього віку (старше 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 має перевищувати 20 мг квінаприлу на добу.

Титрування дози гідрохлоротіазиду проводиться для пацієнтів, яким додатково потрібен діуретик. Надалі контроль артеріального тиску можна проводити Аккузидом.

Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) не слід застосовувати Аккузид.

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені (див. розділ «Протипоказання»).

### **Передозування**

Немає конкретних даних щодо передозування та лікування передозування комбінацією квінаприл/гідрохлоротіазид.

#### Симптоми передозування чи інтоксикації

Залежно від ступеня передозування можливі наступні 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 проводити наступні невідкладні заходи у випадку 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 подальшим системним введенням глюкокортикоїдів.

Крім того, рекомендоване внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів і антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів.

На додаток до введення адреналіну можна вводити C<sub>1</sub>-інактиватор у разі відомого його дефіциту.

б) Терапевтичні заходи у разі передозування чи інтоксикації залежать від способу застосування, часу після застосування, типом та тяжкістю симптомів. Окрім загальних заходів для виведення Аккузиду (у т.ч. промивання шлунка, застосування адсорбентів і сульфату натрію протягом 30 хв після прийому Аккузиду) 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-солевого 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 нижче зазначені 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).

<i>Клас системи органів</i>	<i>Частота</i>	<i>Побічні реакції</i>
Інфекції та інвазії	<i>Часто</i>	Вірусні інфекції, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіт*, риніт*
	<i>Нечасто</i>	Інфекції сечовивідних шляхів, синусит
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	<i>Нечасто</i>	Анемія, лейкопенія, нейтропенія**, еозинофілія* (особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, колагеновими судинними захворюваннями або у разі супутньої терапії алопуринолом, прокаїнамідом чи лікарськими засобами, які пригнічують захисні функції організму)
	<i>Рідко</i>	Гемолітична анемія* <sup>∞</sup> , тромбоцитопенія*
	<i>Дуже рідко</i>	Агранулоцитоз**, панцитопенія (особливо у пацієнтів

		із нирковою недостатністю, колагенозом або супутньою терапією алопуринолом, прокаїнамідом чи певними лікарськими засобами, які пригнічують захисні функції організму)
Розлади з боку імунної системи	<i>Рідко</i>	Анафілактичні реакції*
Розлади метаболізму та харчування	<i>Часто</i>	Гіперкаліємія**, подагра*, гіперурикемія*
	<i>Нечасто</i>	Порушена переносимість глюкози
Розлади з боку психіки	<i>Часто</i>	Безсоння* (частково через порушення водно-електролітного балансу)
	<i>Нечасто</i>	Сплутаність свідомості*, депресія*, нервозність*, зміни настрою (частково через порушення водно-електролітного балансу)
Неврологічні розлади	<i>Часто</i>	Запаморочення*, головний біль*, сонливість*, апатія, запаморочення (частково через порушення водно-електролітного балансу)
	<i>Нечасто</i>	Транзиторна ішемічна атака*, непритомність*, парестезія*, зміна смаку або його тимчасова втрата (частково через порушення водно-електролітного балансу)*, порушення рівноваги
Розлади з боку органів зору	<i>Нечасто</i>	Амбліопія*, затуманений зір*, у разі застосування гідрохлоротіазиду може порушуватися утворення слізної рідини
	<i>Частота невідома</i>	Гостра міопія, закритокутова глаукома
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	<i>Часто</i>	Вертиго*
	<i>Нечасто</i>	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 серцебиття*
	<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 і в пацієнтів із дефіцитом солей та/або рідини (наприклад, у разі блювання, діареї, лікування діуретиками), важкою артеріальною гіпертензією, а також у разі збільшення дози Аккузиду: 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; в окремих випадках раптовий набряк легень із симптомами шоку; можлива алергічна реакція на гідрохлоротіазид
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	<i>Часто</i>	Блювота*, 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), алопеція*, фоточутливість*, гіпергідроз**
	<i>Рідко</i>	Шкірні реакції можуть супроводжуватися лихоманкою, болем у м'язах і суглобах (міалгія, артралгія, артрит), васкулітом, дерматитом у формі псоріазу*, мультиформною еритемою*, синдромом Стівенса-Джонсона*, ексfolіативним 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 Аккузиду. <i>Примітка.</i> Чорношкірі пацієнти 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
Розлади з боку опорно-рухової системи та	<i>Часто</i>	Біль у спині*, біль у м'язах*
	<i>Нечасто</i>	Артралгія*, м'язові судоми, слабкість скелетних м'язів, парези (через гіпокаліємію)



сполучної тканини	<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	<i>Часто</i>	Збільшення концентрації сечовини* <sup>√</sup> і креатиніну* в сироватці крові (особливо в пацієнтів із порушеною функцією нирок), зниження рівня гемоглобіну, гематокриту*, лейкоцитів або тромбоцитів; зниження концентрації натрію в сироватці крові (особливо в пацієнтів із порушеною функцією нирок). Гідрохлоротіазид може викликати гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпохлоремію, гіперкальціємію, глюкозурію та метаболічний алкалоз
	<i>Дуже рідко</i>	Збільшення концентрації білірубіну 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 в пацієнтів із цукровим діабетом; збільшення екскреції білка в сечі
	<i>Частота невідома</i>	Збільшення кількості антинуклеарних антитіл*, підвищена ШОЕ

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

\* 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. Необхідно здійснювати ретельний моніторинг рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові, цукру в крові та формули крові, особливо на початку лікування та в пацієнтів із групи ризику (хворі з порушенням функції нирок, колагенозом, пацієнтів, які отримують лікування імуносупресорними засобами, цитостатиками, алопуринолом, прокаїнамідом, глікозидами наперстянки, глюкокортикоїдами, проносними засобами, та у пацієнтів літнього віку).

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. 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, Німеччина/  
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany.

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

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина/  
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

**Дата останнього перегляду.** 16.03.2016