

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АККУЗИД 10**  
**(ACCUZIDE®)**

**Склад:**

quinaprilum; hydrochlorothiazidum.

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 10, 832 мг квінаприлу гідрохлориду, що еквівалентно 10 мг квінаприлу і 12,5 мг гідрохлортіазиду;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, магнію карбонат, повідон К 25, кросповідон, магнію стеарат, Opadry «рожева» OY-S-6937, віск канделільський.

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

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ і діуретики. Код АТС С09В А06.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії у хворих, яким доцільно застосувати комбіновану терапію квінаприлом і діуретиком.

**Протипоказання.**

Аккузид 10 протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до будь-якого компонента препарату; пацієнтам з ангіоневротичним набряком в анамнезі, розвиток якого був пов'язаний з прийманням інгібіторів АПФ; під час вагітності та в період годування груддю; жінкам, які планують вагітність, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують належних засобів контрацепції

Оскільки до складу препарату входить гідрохлортіазид, Аккузид 10 протипоказаний хворим з анурією або гіперчутливістю до квінаприлу, тіазидам та будь-яким похідним сульфонамідних препаратів.

Аккузид 10 протипоказаний пацієнтам з аортальним стенозом та обструкцією шляхів відтоку.

Аккузид 10 протипоказаний пацієнтам з вродженим/ідіопатичним ангіоневротичним набряком.

**Спосіб застосування та дози.**

Для пацієнтів, які на даний час не приймають сечогінних препаратів, незалежно від того, отримують вони монотерапію квінаприлом чи ні, рекомендована початкова доза Аккузиду становить 10/12,5 мг. Відповідно до клінічного ефекту доза може бути збільшена до 20/12,5 мг. Ефективний контроль артеріального тиску в більшості випадків досягається за допомогою застосування дози від 10/12,5 мг до 20/12,5 мг.

Діапазон дозування препарату дозволяє гнучко підібрати співвідношення компонентів залежно від клінічних потреб. Хворим, які діуретик застосовували раніше, рекомендована початкова доза квінаприлу (Аккупро) становить 5 мг, щоб запобігти надмірного зниження артеріального тиску. В подальшому доза препарату підбирається так, щоб досягти бажаного клінічного ефекту. Якщо підібране співвідношення квінаприлу і гіпотіазиду відповідає співвідношенню у таблетці, можна перейти на застосування Аккузиду 10.

*Дозування для хворих з порушенням функції нирок.* Аккузид 10 не слід призначати в якості початкової терапії пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв). У хворих з помірно вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну в межах 30 – 60 мл/хв) терапія починається із застосування 5 мг квінаприлу з подальшим титруванням дози.

Коли необхідно додаткове застосування діуретиків, їхню дозу можна титрувати, застосовуючи Аккузид 10. Стартова доза становить 10/12,5 мг. Контроль артеріального тиску досягається

застосуванням Аккузиду 10 у звичайних дозах.

Коли супутнє застосування діуретиків у поєднанні з квінаприлом виявляється необхідним для пацієнтів з тяжким ураженням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв), слід віддати перевагу петльовим діуретикам, а не тіазидним. Отже, пацієнтам з тяжким ураженням функції нирок застосування Аккузиду 10 не рекомендується.

*Застосування для лікування людей літнього віку.* Терапевтичний ефект препарату однаковий як у літніх, так і в інших хворих при застосуванні однакових доз, збільшення частоти побічних проявів у літніх хворих не спостерігалось.

### ***Побічні реакції.***

Нижче приведені побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів, що приймали Аккузид 10. Побічні реакції класифіковані згідно із частотою, відповідно до отриманих під час проведення клінічних досліджень даних.

Дуже часті  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), часті  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  та  $< 10\%$ ), нечасті  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  та  $< 1\%$ ), рідкі  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  та  $< 0,1\%$ ), дуже рідкі  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )

\*Якщо частота вказаної побічної реакції не була зазначена в клінічних дослідженнях, вона приймалася як рідка, ґрунтуючись на рівнях, про які повідомлялося.

*Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів, що приймали квінаприл.*

*Інфекції та інвазії.*

Нечасті: інфекції сечовивідних шляхів.

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.*

Рідкі: агранулоцитоз, гемолітична анемія\*, нейтропенія\*, тромбоцитопенія\*.

*Порушення з боку імунної системи.*

Рідкі: анафілактоїдні реакції\*

*Ендокринні порушення.*

Нечасті: Тіазиди можуть впливати на потреби в інсуліні у хворих на цукровий діабет. Може виникати латентний цукровий діабет.

*Розлади з боку трофіки та метаболізму.*

Часті: гіперкаліємія.

*Порушення з боку психіки.*

Часті: інсомнія.

Нечасті: сплутаність свідомості, депресія, знервованість.

*Порушення з боку нервової системи.*

Часті: запаморочення, головний біль, парестезії.

Нечасті: сонливість, порушення смаку, транзиторні ішемічні атаки.

Рідкі: синкопе\*.

Дуже рідкі: крововиливи в мозок\*.

*Порушення з боку очей.*

Нечасті: амбліопія.

Дуже рідкі: порушення зору.

*Порушення з боку органа слуху та лабіринту.*

Нечасті: дзвін у вушах, вертиго.

*Порушення з боку серця.*

Нечасті: стенокардія, інфаркт міокарда, пальпітація, тахікардія.

*Судинні порушення.*

Часті: гіпотензія, постуральна гіпотензія\*.

Нечасті: вазодилатація.

*Порушення з боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння.*

Часті: кашель, задишка, фарингіт, риніт.

Рідкі: бронхоспазм\*, еозинофільний пневмоніт.

В окремих випадках траплялися випадки ангіоневротичного набряку, що охоплювали верхні дихальні

шляхи та призводили до фатальної обструкції дихальних шляхів.

*Порушення з боку шлунково – кишкового тракту.*

Часті: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

Нечасті: сухість у роті чи горлі, метеоризм, панкреатит.

*Порушення з боку гепатобіліарного тракту.*

Рідкі: гепатит\*, холестатична жовтушність\*.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Нечасті: ангіоневротичний набряк, підвищена пітливість, свербіж, висип.

Рідкі: алопеція\*, епідермальний некроліз\*, еозинфілія\* та/або підвищення титру антинуклеарних антитіл, ексфолювативний дерматит\*, пухирчатка\*, реакція світлочутливості\*, кропив'янка.

Дуже рідкі: псоріазоподібні висипання.

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.*

Часті: біль у ділянці спини, міалгія.

Нечасті: артралгія, гіперурикемія або подагра може бути спричинена тіазидами у окремих пацієнтів.

*Порушення з боку нирок та сечовивідного тракту.*

Нечасті: дисфункції нирок.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози.*

Нечасті: імпотенція.

*Загальні та розлади в місті введення.*

Часті: біль у грудях, нездужання.

Нечасті: гарячка, генералізовані набряки, периферичні набряки.

*Результати досліджень.*

Часті: підвищення креатиніну сироватки, підвищення азоту сечовини в крові.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів може бути асоційоване з терапією тіазидними діуретиками.

Зниження гематокриту та кількості лейкоцитів, підвищення печінкових ферментів, сироваткового білірубину. У пацієнтів із спадковою недостатністю глюкозо-6-фосфат дегідрогенази повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії.

*Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів, що приймали квінаприл/гідрохлортіазид.*

*Інфекції та інвазії.*

Часті: інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

Нечасті: інфекції сечовивідних шляхів.

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.*

Рідкі: гемолітична анемія\*, тромбоцитопенія\*.

*Порушення з боку імунної системи.*

Рідкі: анафілактоїдні реакції\*

*Ендокринні порушення.*

Нечасті: Тіазиди можуть впливати на потреби в інсуліні у хворих на цукровий діабет. Може виникати латентний цукровий діабет.

*Порушення з боку психіки.*

Часті: інсомнія.

Нечасті: сплутаність свідомості, депресія, знервованість.

*Порушення з боку нервової системи.*

Часті: запаморочення, головний біль, сонливість.

Нечасті: парестезії, синкопе, порушення смаку, транзиторні ішемічні атаки.

Рідкі: крововиливи в мозок\*.

*Порушення з боку очей.*

Нечасті: амбліопія.

Дуже рідкі: порушення зору.

*Порушення з боку органа слуху та лабіринту.*

Нечасті: дзвін у вухах, вертиго.

*Порушення з боку серця.*

Часті: інфаркт міокарда.

Нечасті: пальпітація, тахікардія.

*Судинні порушення.*

Часті: вазодилатація, постуральна гіпотензія\*.

Нечасті: артеріальна гіпотензія.

*Порушення з боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння.*

Часті: бронхіт, кашель, фарингіт, риніт.

Нечасті: задишка, синусит.

Рідкі: бронхоспазм\*.

В окремих випадках траплялися випадки ангіоневротичного набряку, що охоплювали верхні дихальні шляхи та призводили до фатальної обструкції дихальних шляхів.

*Порушення з боку шлунково – кишкового тракту.*

Часті: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

Нечасті: сухість у роті чи горлі, метеоризм.

Рідкі: панкреатит.

Дуже рідкі: ілеус.

*Порушення з боку гепатобіліарного тракту.*

Рідкі: гепатит\*, холестатична жовтуха\*.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Нечасті: алопеція, реакція світлочутливості, свербіж, висип.

Рідкі: епідермальний некроліз\*, мультиформна еритема\*, ексфолювативний дерматит\*, пухирчатка\*, синдром Стівенса-Джонсона, еозинофілія\* та/або підвищення титру антинуклеарних антитіл, псоріазоподібні висипання.

Дуже рідкі: кропив'янка.

*Порушення з болу скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.*

Часті: біль у ділянці спини, міалгія, гіперурикемія або подагра може бути спричинена тіазідами у окремих пацієнтів.

Нечасті: артралгія,

*Порушення з боку нирок та сечовивідного тракту.*

Нечасті: дисфункції нирок.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози.*

Нечасті: імпотенція.

*Загальні та розлади в місті введення.*

Часті: астенія, біль у грудях, нездужання.

Нечасті: гарячка, периферичні набряки.

*Результати досліджень.*

Часті: підвищення креатиніну сироватки, підвищення азоту сечовини в крові.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів може бути асоційоване з терапією тіазидними діуретиками.

Зниження гематокриту та кількості лейкоцитів, підвищення печінкових ферментів, сироваткового білірубіну. У пацієнтів із спадковою недостатністю глюкозо-6-фосфат дегідрогенази повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії.

**Передозування.**

Дані про передозування Аккузиду 10 при застосуванні для лікування людей відсутні. LD<sub>50</sub> квінаприлу/гідрохлортіазиду в комбінації має діапазон від 1063/664 до 4640/2896 мг/кг у мишей та щурів.

Найімовірніше, що клінічними проявами були б симптоми передозування, що спостерігаються при монотерапії квінаприлу, такі як виражена артеріальна гіпотензія, при якій зазвичай проводять інфузії

або внутрішньовенне введення ізотонічного розчину.

Основними клінічними ознаками та симптомами передозування при монотерапії гідрохлортіазидом є симптоми, пов'язані з втратою електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та дегідратацією внаслідок стимуляції діурезу. При супутньому застосуванні препаратів наперстянки гіпокаліємія може посилювати серцеву аритмію.

Немає специфічної інформації щодо терапії при передозуванні квінаприлу/гідрохлортіазиду. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз мають незначний вплив на виведення квінаприлу і квінаприлату.

Проводять симптоматичну і підтримуючу терапію за встановленими принципами медичної допомоги.

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

Аккузид 10 протипоказаний в період вагітності. Інгібітори АПФ, при призначенні в період вагітності, можуть бути причиною фетальної та неонатальної захворюваності та смертності. Якщо встановлено вагітність, прийом Аккузиду 10 слід припинити.

У новонароджених, якщо вони зазнали впливу інгібіторів АПФ протягом вагітності, може бути підвищений ризик мальформації серцево-судинної системи та ЦНС. Повідомлялось про недonoшеність, гіпотонію, порушення функції нирок (включаючи ниркову недостатність), гіпоплазію кісток черепа, маловоддя, контрактури кінцівок, деформацію черепно-лицьового відділу, гіпоплазію легень, затримку внутрішньоутробного розвитку, відкриту артеріальну протоку, фетальну смерть та/або смерть новонародженого через те, що вагітна жінка приймала інгібітори АПФ. Пацієнти та лікарі повинні знати, що маловоддя може з'явитись після того, як у плода уже виникли незворотні зміни.

Новонароджених, які могли зазнати впливу інгібіторів АПФ *in utero*, слід часто обстежувати щодо розвитку гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Якщо виникає олігурія, медичну допомогу слід спрямувати на підтримання кров'яного тиску та ниркової перфузії.

Тіазидні діуретики проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і визначаються у пуповинній крові. Нетератогенний вплив на плід може включати фетальну та неонатальну жовтяницю, тромбоцитопенію і, можливо, інші побічні реакції, що виникають у дорослих.

Адекватні та добре контрольовані дослідження застосування квінаприлу/гідрохлортіазиду у вагітних жінок не проводились.

**Годування груддю.** Інгібітори АПФ, включаючи квінаприл, екскретуються в грудне молоко у незначних кількостях. Тіазидні діуретики проникають в грудне молоко. З причини можливого розвитку серйозних реакцій у новонароджених, слід вирішити питання про припинення приймання препарату Аккузид 10 або припинення годування груддю, беручи до уваги важливість прийому препарату для матері.

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не встановлена.

### ***Особливості застосування.***

**Ангіоневротичний набряк голови та шиї.** Про розвиток ангіоневротичного набряку повідомлялось у 0,1% пацієнтів, які приймають квінаприл. При розвитку стридору гортані або набряку обличчя, язика чи голосової щілини слід негайно припинити прийом квінаприлу/гідрохлортіазиду; пацієнту слід призначити відповідне загальноприйняте лікування і проводити уважні обстеження до зникнення набряку. У випадках, коли набряк обмежено ділянкою губ та обличчя, стан зазвичай нормалізується без проведення лікування; для зняття симптомів можна призначити антигістамінні препарати.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути фатальним. Набряк язика, голосової щілини або гортані спричиняє обструкцію дихальних шляхів, що потребує невідкладної терапії, включаючи, але не обмежуючись, негайним введенням розчину адреналіну (епінефрину) 1:1000 (від 0,3 до 0,5 мл), підшкірно.

Частіше повідомлялось про розвиток ангіоневротичного набряку у пацієнтів чорної раси, які отримують інгібітори АПФ, ніж у інших пацієнтів. Із контрольованих клінічних досліджень відомо, що

інгібітори АПФ впливають на величину АТ і цей вплив у пацієнтів чорної раси менше виражений, ніж у інших пацієнтів. Частоту розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів чорної раси та інших пацієнтів при лікуванні квінаприлом підраховували в двох великих відкритих клінічних дослідженнях ефективності застосування квінаприлу для лікування гіпертензії. В одному дослідженні, за участю 1656 пацієнтів чорної раси та 10 585 пацієнтів інших рас, частота розвитку ангіоневротичного набряку, не беручи до уваги, чи приймали ці пацієнти квінаприл, становила 0,3% та 0,39%, відповідно. В іншому дослідженні (1443 пацієнти чорної раси та 9300 – інші пацієнти), частота розвитку ангіоневротичного набряку становила 0,55% у пацієнтів чорної раси та 0,17% у решти пацієнтів.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк. Повідомлялось про розвиток інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У таких пацієнтів були скарги на біль у животі (з/без нудоти або блювання); в деяких випадках не було ангіоневротичного набряку обличчя в анамнезі і рівні С-1 естерази були нормальними. Ангіоневротичний набряк діагностували за допомогою КТ, УЗД або при оперативному втручанні; симптоми зникали після відміни інгібітора АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк слід включити в диференціальний діагноз при встановленні діагнозу пацієнтам з болями в ділянці живота, які приймають інгібітори АПФ.

Пацієнти, в анамнезі яких був ангіоневротичний набряк, що не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку при прийомі інгібітора АПФ

#### Анафілактоїдні реакції.

*Десенсибілізація.* У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом десенсибілізуючої терапії отрутою перетинчастокрилик, виникали тривалі, небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. У деяких пацієнтів розвитку цих реакцій вдалось уникнути тимчасово припинивши прийом інгібіторів АПФ, але при проведенні провокаційної проби реакції виникали знову.

*Аферез ліпопротеїнів низької щільності.* Повідомлялось про розвиток анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, яким проводили аферез ліпопротеїнів низької щільності з використанням декстрин-сульфату для абсорбції у той час, коли вони лікувались інгібіторами АПФ.

*Гемодіаліз.* Клінічний досвід свідчить, що у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз з використанням певних високопроникних мембран (таких як поліакрилілнітрилові мембрани), існує висока ймовірність розвитку анафілактоїдних реакцій при одночасному лікуванні інгібіторами АПФ. Даної комбінованої терапії можна уникнути, призначивши альтернативні антигіпертензивні препарати або використовуючи інші мембрани для проведення гемодіалізу.

Артеріальна гіпотензія. При прийомі квінаприлу/гідрохлортіазиду може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія, зазвичай не частіше, ніж при прийомі інших препаратів як монотерапії. Симптоматична гіпотензія рідко виникала у пацієнтів з неускладненою гіпертензією при лікуванні квінаприлом, але внаслідок лікування інгібіторами АПФ її розвиток можливий у пацієнтів зі зниженим водно-сольовим балансом, наприклад, у тих, хто приймав раніше діуретики та дотримувався низькосольової дієти або перебували на діалізі. (див. розділ «Особливості застосування»).

Аккузид 10 слід з обережністю призначати пацієнтам, які одночасно отримують інші антигіпертензивні препарати. Тіазидний компонент препарату квінаприл/гідрохлортіазид може посилювати дію інших антигіпертензивних препаратів, особливо гангліонарних або периферичних адренергічних блокаторів. Антигіпертензивний ефект тіазидного компонента також може посилюватись у пацієнтів, яким проводили симпатектомію.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з/без ниркової недостатності лікування гіпертензії інгібіторами АПФ надмірне зниження тиску крові, що може супроводжуватись олігурією, азотемією та в поодиноких випадках - гострою нирковою недостатністю і смертю. На початку лікування квінаприлом/гідрохлортіазидом слід часто проводити медичні обстеження: протягом перших двох тижнів та при підвищенні дози препарату.

Якщо виникає симптоматична гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину і, у разі необхідності, ввести ізотонічний розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого приймання препарату; однак у такому випадку слід розглянути питання про призначення препарату в нижчих дозах.

Нейтропенія/Агранулоцитоз: При прийомі інгібіторів АПФ рідко виникає агранулоцитоз та пригнічення функції кісткового мозку у пацієнтів з неускладненою гіпертензією, але частіше такі випадки спостерігаються у пацієнтів з порушенням функції нирок, особливо якщо є супутнє захворювання, таке як колагеноз судин.

Про розвиток агранулоцитозу рідко повідомлялось протягом лікування квінаприлом. Як і при прийомі інших інгібіторів АПФ, слід періодично визначати кількість лейкоцитів у пацієнтів з колагенозом судин та/або захворюваннями нирок, які приймають квінаприл.

Системний червоний вівчак. Повідомлялось, що при прийомі тiazидних діуретиків розвивається загострення або активація перебігу системного червоного вівчака.

Фетальна/Неонатальна захворюваність та смертність: див. розділ «Період вагітності та годування груддю».

Реакції гіперчутливості. У пацієнтів із бронхіальною астмою або алергією в анамнезі можуть виникати реакції чутливості, такі як пурпура, фоточутливість, кропив'янка, некротизуючий ангоїт, респіраторний дистресс, включаючи пневмоніт, набряк легень та анафілактоїдні реакції.

Порушення функції нирок. Аккузид 10 з обережністю призначають пацієнтам з тяжкими захворюваннями нирок. Тiazидні діуретики можуть спричинити азотемію у таких пацієнтів і при прийомі повторних доз може відбуватись кумуляція препарату.

Внаслідок інгібіції ренин-ангіотензин-альдостеронової системи у схильних осіб можуть виникати зміни функції нирок. У пацієнтів з тяжкою формою серцевої недостатності, у яких функція нирок може залежати від активності ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, при прийомі інгібіторів АПФ може розвинутиись олігурія та/або прогресуюча азотемія і рідко – гостра ниркова недостатність та/або смерть.

Період напіввиведення квінаприлу подовжується при зниженні кліренсу креатиніну. Пацієнтам, у яких кліренс креатиніну <60 мл/хв., слід знизити початкову дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дозу препарату для таких пацієнтів необхідно підвищувати поступово, залежно від відповіді на лікування; потрібно часто перевіряти функцію нирок, навіть якщо при прийомі початкових доз препарату немає ознак, що препарат спричинятиме погіршення функції нирок.

У кількох пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймали квінаприл та у яких не було ознак існуючого захворювання судин нирок, спостерігалось підвищення азоту сечовини у крові та креатиніну сироватки крові (зазвичай незначне і короткочасне), особливо в тих випадках, коли квінаприл призначали одночасно з сечогінним препаратом. Такі випадки частіше виникають у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок. Може бути необхідним зниження дози препарату. При оцінці стану пацієнтів з гіпертензією необхідно завжди включати обстеження щодо функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з гіпертензією та однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії у деяких із них після прийому інгібіторів АПФ спостерігалось підвищення рівня азоту сечовини у крові та креатиніну сироватки крові. Це підвищення майже завжди мало зворотний характер при відміні інгібітора АПФ та/або сечогінного препарату. У таких пацієнтів потрібно проводити моніторинг функції нирок протягом перших двох тижнів лікування.

Порушення функції печінки. Аккузид 10 з обережністю призначають пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водного та електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми. Метаболізм квінаприлу до квінаприлату зазвичай обумовлений печінковою естеразою. У пацієнтів з алкогольним цирозом печінки концентрації квінаприлату знижуються, оскільки погіршується деестерифікація квінаприлу.

Зміна рівнів електролітів сироватки крові. Електроліти сироватки крові слід визначати через певні інтервали часу, щоб виявити можливий дисбаланс електролітів. У пацієнтів, які отримують квінаприл як монотерапію, можуть підвищуватись рівні калію в сироватці крові. В клінічних дослідженнях гіперкаліємія (рівень калію в сироватці крові  $\geq 5,8$  ммоль/л) виникала приблизно у 2% пацієнтів, які отримували квінаприл. У більшості випадків був підвищений тільки рівень калію в сироватці крові, що нормалізувався навіть при продовженні лікування. Менше 0,1% пацієнтів припинили прийом препарату з причини розвитку гіперкаліємії. Фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають

порушення функції нирок, цукровий діабет, супутній прийом калійзберігаючих діуретиків, додаткове приймання калію та/або калієвмісних замінників солі. Додаткове призначення калійзберігаючих діуретиків при лікуванні Аккузидом 10, який містить сечогінний препарат, не рекомендовано.

Навпаки, при лікуванні тіазидними діуретиками виникає гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз. Порушення іноді проявлялись одним або більше симптомами: сухість у роті, спрага, слабкість, в'ялість, сонливість, занепокоєння, біль у м'язах або спазми м'язів, слабкість у м'язах, гіпотонія, олігурія, тахікардія, нудота, сплутаність свідомості та блювання. Також, при гіпокаліємії може підвищуватися чутливість або посилюватись реакція з боку серцевої системи на токсичний вплив дигіталісу. Ризик розвитку гіпокаліємії найвищий у пацієнтів з цирозом печінки, посиленим діурезом, неповноцінним надходженням в організм електролітів з їжею та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди або адренкортикотропний гормон (АКТГ).

Протилежні за дією впливи квінаприлу та гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці крові будуть майже збалансовані у багатьох пацієнтів, тому жодного фактичного впливу на рівень калію в сироватці крові не буде. У інших пацієнтів вплив одного препарату може домінувати над іншим. Визначення рівнів електролітів у сироватці крові слід проводити на початку лікування та потім періодично через відповідні проміжки часу.

Дефіцит хлоридів внаслідок застосування тіазидних діуретиків зазвичай незначний і специфічне лікування необхідне лише у виключних випадках (наприклад, захворювання печінки або нирок).

Дилуційна гіпонатріємія може виникати у пацієнтів з набряками в спекотну пору року; проведення відповідної терапії – обмеження споживання води, а не солі є бажаним, за виключенням поодиноких випадків, коли гіпонатріємія загрожує життю. При зниженні сольового балансу проводять відповідну замісну терапію.

Екскреція кальцію при прийманні тіазидних діуретиків знижується. У кількох пацієнтів, які приймали тривалий час тіазидні діуретики, спостерігались патологічні зміни в паратиреоїдних залозах, що характеризувались гіперкальціємією та гіпофосфатемією. Серйозніші ускладнення при гіперпаратиреозі (утворення каменів у нирках, кісткова резорбція та утворення пептичних виразок) не спостерігались.

Тіазидні діуретики слід відмінити перед проведенням тестів функції парацистовидної залози.

Тіазидні діуретики підвищують екскрецію магнію з сечею, що може призводити до розвитку гіпомагніємії. (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими препаратами та інші види взаємодій»).

Інші порушення метаболізму. Тіазидні діуретики мають тенденцію знижувати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти в сироватці крові. Зазвичай вплив незначний, але у чутливих пацієнтів з клінічно очевидною подагрою та маніфестним діабетом перебіг захворювання може прискорюватись.

Гіпоглікемія та діабет. У пацієнтів з діабетом, які лікуються інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами, при прийманні інгібіторів розвивається гіпоглікемія; може бути потрібним частіше проводити спостереження пацієнтів з діабетом.

Кашель. Про виникненні кашлю повідомлялось при прийманні квінаприлу. Характерно те, що кашель був непродуктивним, стійким і зникав після припинення лікування. Кашель, індукований прийомом інгібіторів АПФ, повинен розглядатись при диференційному діагнозі кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія. Слід пам'ятати про застереження, якщо пацієнту проводять оперативне втручання чи роблять анестезію, оскільки інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента можуть блокувати формацію ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. Це може призводити до гіпотонії, яку можна коригувати шляхом збільшення об'єму крові.

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

Здатність керувати механізмами або автомобілем може бути порушеною, особливо на початку застосування квінаприлу/гідрохлортіазиду.

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

*Тетрациклін та інші препарати, що взаємодіють з магнієм.* При призначенні тетрацикліну з квінаприлом приблизно на 28 – 37% знижується абсорбція тетрацикліну. Зниження абсорбції відбувається тому, що у складі квінаприлу міститься допоміжна речовина магнію карбонат. Дану взаємодію слід брати до уваги, якщо розглядається супутня терапія квінаприлом/гідрохлортіазидом та тетрацикліном або іншими препаратами, що взаємодіють з магнієм.

*Літій.* Як правило, літій не слід призначати з сечогінними засобами. Сечогінні препарати знижують нирковий кліренс літію і додають високого ризику розвитку літєвої токсичності. Про підвищення рівнів літію у сироватці крові та симптомів літєвої токсичності повідомлялось у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію літєм і інгібіторами АПФ, оскільки ці препарати виводять натрій з організму. При комбінації з квінаприлом/гідрохлортіазидом може бути підвищеним ризик розвитку токсичної дії літію. Квінаприл/гідрохлортіазид слід призначати з обережністю та рекомендовано часто перевіряти рівні літію у сироватці крові.

*Інші препарати.* При призначенні квінаприлу одночасно з пропранололом, гідрохлортіазидом, дигоксином або циметидином не спостерігалось клінічно важливих фармакокінетичних взаємодій. Антикоагулянтний ефект разової дози варфарину (визначено за протромбіновим часом) значно не змінювався при одночасному призначенні квінаприлу 2 рази на добу.

*При одночасному призначенні такі препарати можуть взаємодіяти з тіазидними діуретиками: спирт, барбітурати або наркотичні препарати:* може бути потенціювання ортостатичної гіпотензії.

*Антациди:* можуть знижувати біодоступність Аккузиду®10

*Протидіабетичні препарати* пероральні гіпоглікемічні препарати та інсулін: може знадобитися корекція дози протидіабетичних препаратів.

*Інші антигіпертензивні препарати:* додатковий ефект або потенціація.

*Кортикостероїди, АКТГ:* посилене виведення електролітів, особливо – гіпокаліємія.

*Нестероїдні протизапальні препарати.* У деяких пацієнтів при призначенні НПЗП можуть знижуватись діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефекти петльових, калійзберігаючих та тіазидних сечогінних препаратів. Тому при одночасному призначенні квінаприлу/гідрохлортіазиду і НПЗП пацієнтів слід часто обстежувати, щоб визначити, чи спостерігається діуретичний ефект квінаприлу/гідрохлортіазиду.

*Препарати, що підвищують рівень калію в сироватці крові:* квінаприл є інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту, який здатен знижувати рівні альдостерону, що, в свою чергу, може призводити до затримки калію в організмі. Тому при одночасному прийомі квінаприлу та добавок, що містять калій або калієвмісні замітники солі, слід пам'ятати про застереження та проводити відповідний моніторинг рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Оскільки квінаприл/гідрохлортіазид містить сечогінний компонент, додаткове призначення калійзберігаючих діуретиків не рекомендовано.

*Аніонообмінні смоли:* абсорбція гідрохлортіазиду погіршується в присутності аніонообмінних смол, таких як холестерамін та холестипол. Разова доза аніонообмінної смоли зв'язує гідрохлортіазид і зменшує його всмоктування із травного тракту на 85% і 43% відповідно.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Фармакодинаміка.* Аккузид 10 - це комбінований препарат, що складається з інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту квінаприлу гідрохлориду і діуретика гідрохлортіазиду (ГХТЗ).

У клінічних дослідженнях одночасне застосування квінаприлу і гідрохлортіазиду зумовлює більше зниження артеріального тиску, ніж кожен препарат окремо. Одночасне застосування квінаприлу і гідрохлортіазиду не спричиняє зміни фармакокінетики кожного з препаратів.

Внаслідок діуретичної активності гідрохлортіазид посилює активність реніну в плазмі крові, підвищує секрецію альдостерону, знижує концентрацію калію в сироватці крові і посилює виведення калію з сечею.

Прийом квінаприлу пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і має здатність зменшувати втрати калію, спричинені гідрохлортіазидом.

Механізм дії. Квінаприл швидко деетерифікується до квінаприлату (дискислоти квінаприлу, основного метаболіту), який (дослідження у людей) є ефективним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту.

АПФ являє собою пептидилдипептидазу, що каталізує перетворення ангіотензину I на вазоконстриктор ангіотензин II, який бере участь у регулюванні судинного тонуусу і діє різними шляхами, у тому числі шляхом стимуляції секреції альдостерону корою надниркових залоз. Механізм дії квінаприлу у людей полягає в інгібіції циркуляційної і тканинної активності АПФ, чим зменшується вазопресорна активність і секреція альдостерону. Усунення негативного ефекту зворотного зв'язку ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну в плазмі крові.

Хоча основний механізм антигіпертензивного ефекту пов'язують з впливом на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, квінаприл виявляє антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з невисокою реніноювою гіпертензією.

Дослідження показали, що монотерапія квінаприлом була ефективною у пацієнтів різних рас, хоча вираженість ефекту була дещо меншою при застосуванні препарату пацієнтами чорної раси (як правило, група з переважно низьким рівнем реніну), ніж у пацієнтів інших рас. АПФ є подібним до кінази II, ферменту що спричиняє деградацію брадикініну, потужного вазодилататорного пептиду; чи підвищені рівні брадикініну впливають на терапевтичний ефект квінаприлу, потребує подальшого дослідження.

Призначення 10 – 80 мг квінаприлу пацієнтам з формою артеріальної гіпертензії від легкої до тяжкої призводить до зниження артеріального тиску при вимірюванні як в положенні сидючи, так і в положенні стоячи, із мінімальним впливом на частоту серцевих скорочень.

Антигіпертензивна дія препарату починається протягом однієї години з максимальною вираженістю через 2 – 4 години після прийому. Досягнення максимального антигіпертензивного ефекту препарату у деяких пацієнтів може потребувати 2 тижнів лікування. При застосуванні в рекомендованих дозах антигіпертензивний ефект у більшості пацієнтів підтримується при прийомі препарату з інтервалом 24 години і зберігається протягом довготривалої терапії.

Оцінка гемодинаміки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією показала, що зниження артеріального тиску внаслідок застосування квінаприлу супроводжувалось зменшенням загального периферичного опору та ниркового судинного опору з незначною зміною або відсутністю зміни частоти серцевих скорочень, серцевого індексу, ниркового кровотоку, показника клубочкової фільтрації або фільтраційної фракції.

Основний механізм антигіпертензивної активності діуретиків невідомий. При тривалому застосуванні периферичний опір судин зменшується; однак це може бути вторинним проявом змін натрієвої рівноваги.

Гідрохлортіазид є діуретиком, що безпосередньо впливає на нирку, збільшуючи виділення натрію і хлориду, а разом з тим і об'єму води. Гідрохлортіазид також посилює екскрецію калію і бікарбонатів та зменшує екскрецію кальцію. Тривале застосування гідрохлортіазиду збільшує активність реніну в плазмі крові в 2 – 6 разів.

Після перорального прийому гідрохлортіазиду його стимулюючий вплив на діурез починається приблизно через дві години, досягає максимуму через чотири години і триває 6 – 12 годин. Гідрохлортіазид виводиться у незміненому вигляді через нирки. Коли рівні в плазмі крові визначались щонайменше протягом 24 годин, період напіввиведення з плазми крові варіював у межах від 4 до 15 годин. Як мінімум, 61% перорально прийнятої дози виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин.

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр і не долає гематоенцефалічний бар'єр.

Супутня терапія з діуретиками тіазидного типу забезпечує виразніший гіпотензивний ефект, ніж застосування кожного препарату окремо.

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального застосування максимальні концентрації квінаприлу у плазмі крові досягаються протягом години. Ґрунтуючись на виявленні квінаприлу та його метаболітів у сечі, обсяг абсорбції становить приблизно 60%. Всмоктування гідрохлортіазиду є дещо повільнішим (від 1 до 2,5 години) і

повнішим (50 –80%). 38% перорально прийнятого квінаприлу є системно доступним у вигляді квінаприлату. Квінаприл має плазматичний період напіввиведення приблизно 1 годину. Максимальні концентрації квінаприлату в плазмі крові спостерігаються приблизно через дві години після перорального прийому квінаприлу.

Квінаприлат виводиться, головним чином, шляхом ниркової екскреції з напівперіодом ефективної кумуляції три години. Приблизно 97% квінаприлу або квінаприлату, що циркулюють у плазмі крові, зв'язані з білками.

У пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення квінаприлату підвищується при зменшенні кліренсу креатиніну. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з захворюваннями нирок термінальної стадії або у пацієнтів, які перебувають на постійному гемодіалізі або на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі, вказують на те, що діаліз має незначний вплив на виведення квінаприлу та квінаприлату. Виведення квінаприлату також знижене у пацієнтів похилого віку ( 65 років) і добре корелює із станом функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дозування»).

У дослідженнях на щурах встановлено, що квінаприл та його метаболіти не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр.

#### Фармакокінетика у літніх пацієнтів.

У літніх пацієнтів AUC і максимальні концентрації квінаприлату вищі, ніж у молодших пацієнтів; це більше пов'язано зі зниженням функції нирок, ніж з віковими змінами. Із загальної кількості пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, застосування квінаприлу/гідрохлортіазиду, 15% - у віці 65 років та старше, а 1,5% - 75 років та старше. Не спостерігалось різниці в ефективності та безпеці застосування препарату у літніх та молодших пацієнтів. Однак не можна виключати більшу чутливість до препарату у деяких літніх осіб.

#### Доклінічні дані з безпеки.

Дослідження канцерогенного, мутагенного впливу та впливу на фертильність квінаприлу/гідрохлортіазиду у тварин не проводились.

Квінаприл/гідрохлортіазид був не канцерогенним у мишей та щурів при введенні в дозах 75 або 100 мг/кг/добу (доза в 50 та 60 разів вища за максимальну добову дозу для людини, відповідно) протягом 104 тижнів.

Квінаприл та квінаприлат були немутагенними в бактеріальному тесті Еймса з/без метаболічної активації. Квінаприл був також негативним у таких дослідженнях генетичної токсичності: точкова мутація клітин ссавців *in vitro*, сестринський хроматичний обмін в культивованих клітинах ссавців, мікронуклеарний тест у мишей, *in vitro* хромосомна аберація з культивованими легеневидами клітинами V79 та в цитогенетичному дослідженні *in vivo* кісткового мозку щурів. Не спостерігалось негативного впливу на фертильність та репродуктивну функцію у щурів при введенні в дозах до 100 мг/кг/добу (доза в 60 разів вища за максимальну добову дозу для людини).

Не спостерігалось фетотоксичного або тератогенного впливу у щурів при введенні квінаприлу в дозах 300 мг/кг/добу (доза в 180 разів вища за максимальну добову дозу для людини), незважаючи на материнську токсичність при дозуванні 150 мг/кг/добу. Маса тіла народжених тварин була знижена у щурів, яким вводили препарат у період пізньої гестації та протягом лактації у дозах 25/мг/кг/добу або вищих. Квінаприл не виявляв тератогенності у кролів; однак, як відмічено для інших інгібіторів АПФ, материнська токсичність та ембріотоксичність спостерігались у кількох кролів при введенні препарату в дозах 0,5 мг/кг/добу та 1 мг/кг/добу, відповідно.

Гідрохлортіазид був немутагенним в мікробіологічному тесті Еймса *in vitro*, при максимальній концентрації 5 мг/планшет для штамів TA98 та TA100. При використанні зразків сечі пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид, у тесті Еймса мутагенної активності не було. Гідрохлортіазид індукує сестринський хроматичний обмін, але не хромосомальні аберації у клітинах яєчника китайських хом'яків з/без метаболічної активації. Гідрохлортіазид індукує мутації у лімфомних клітинах мишей у високих концентраціях. Здатність препаратів індукувати нерозходження хромосом під час мітозу та перехрест хромосом визначали з використанням *Aspergillus nidulans*. Велика кількість препаратів, включаючи гідрохлортіазид, індукували нерозходження хромосом при мітозі.

***Основні фізико-хімічні властивості:***

рожева, овальна, двоопукла, вкрита оболонкою таблетка, з лінією розлому з обох боків та витисненим маркуванням «PD 222» з одного боку.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище + 25 С.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Гедеке ГмбХ, Німеччина.

**Місцезнаходження.** Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.