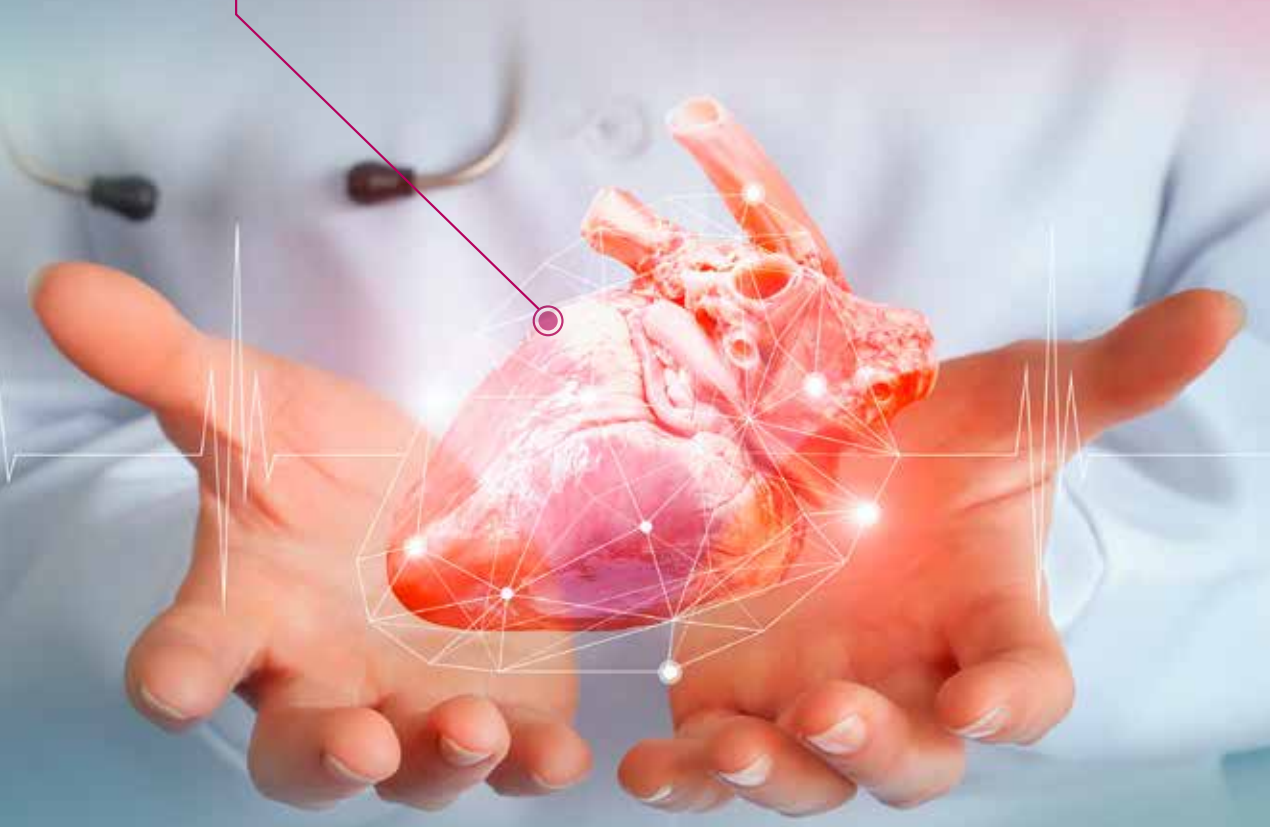
ACE INHIBITORY I SARTANY – SPRAWDZAMY FAKTY



Prof. Martin H. Strauss

SERVIER

Profesor medycyny, Uniwersytet w Toronto

Kardiolog w North York General Hospital Toronto, Ontario, Kanada

MARTIN H. STRAUSS

Profesor Martin H. Strauss jest specjalistą kardiologii zachowawczej i przez ponad 30 lat pracował w pełnym wymiarze godzin w szpitalu North York General Hospital w Toronto w Kanadzie. Profesor Strauss opiekuje się hospitalizowanymi pacjentami z chorobami serca, a także specjalizuje się w wykonywaniu badań nieinwazyjnych, w tym testów wysiłkowych, badań echokardiograficznych, echokardiografii obciążeniowej, izotopowych badań obciążeniowych serca i monitorowania metodą Holtera.

Wykształcenie: tytuł doktora nauk medycznych – 1979 r., Uniwersytet w Toronto; tytuł licencjata nauk ścisłych – 1975 r., Uniwersytet w Toronto; staż w dziedzinie kardiologii i chorób wewnętrznych, w tym 2-letni staż w dziedzinie farmakologii chorób układu sercowo-naczyniowego; staż w programie firmy Pfizer w zakresie farmakologii klinicznej (w dziedzinie kardiologii) – 1985–1986 r., Uniwersytet w Toronto.

Głównym przedmiotem badań naukowych prof. Straussa są układ renina–angiotensyna oraz rola inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin–converting enzyme inhibitors, *ACEI) i antagonistów receptora angiotensyny II (ang.* angiotensin receptor blockers, *ARB, tzw. sartanów) w chorobach naczyń. Jego pierwszą publikacją w tej dziedzinie był napisany w 2004 r. na zaproszenie czasopisma* British Medical Journal *artykuł redakcyjny dotyczący sartanów i ryzyka zawału mięśnia sercowego. W 2006 r. został zaproszony przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne do opublikowania w czasopiśmie* Circulation *metaanaliz badań dotyczących ACE inihibitorów i sartanów. Najnowsze publikacje prof. Straussa to artykuł pod tytułem „The divergent cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on myocardial infarction and death" [„Odmienny wpływ na układ sercowo-naczyniowy ACE inhibitorów i sartanów na zawał mięśnia sercowego i śmiertelność"], który ukazał się w czasopiśmie* Progress in Cardiovascular Diseases, *oraz artykuł pod tytułem „How does ACE inhibition improve outcomes in diabetes and renal dysfunction?" [„W jaki sposób hamowanie ACE poprawia wyniki leczenia cukrzycy i niewydolności nerek?"], który ukazał się w czasopiśmie* Dialogues in Cardiovascular Medicine. *W 2016 r. dr Strauss opublikował w czasopiśmie* New England Journal of Medicine *list dotyczący badania HOPE 3, a w 2017 r. w dziale Frame of Reference czasopisma* Circulation *– dyskusję za i przeciw dotyczącą porównania leków z grupy ACEI z ARB. W kwietniu 2018 r. zamieścił w* Canadian Journal of Diabetes *artykuł przeglądowy na temat układu renina–angiotensyna i leków z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą.*

Dr Strauss jako wykładowca był zapraszany do Kanady i wielu innych krajów w Ameryce Południowej, Azji, Europie i na Bliskim Wschodzie, gdzie prezentował tematykę związaną z układem renina–angiotensyna.

WPROWADZENIE

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*, RAA) odgrywa kluczową rolę w patofizjologii nadciśnienia tętniczego, chorób naczyń i niewydolności serca[1]. Zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), jak i antagoniści receptora angiotensyny II AT_1 (ARB, tzw. sartany) wpływają na układ RAA – każdy z nich przez swój własny unikalny mechanizm działania. ACEI zmniejszają stężenie angiotensyny II (Ang II), podczas gdy sartany blokują wiązanie Ang II z receptorami AT_1. ACE inhibitory podwyższają również stężenie bradykininy, sartany nie wykazują tego działania. Zarówno ACE inhibitory, jak i sartany są skutecznymi lekami hipotensyjnymi i wykazują podobny wpływ na redukcję ryzyka udaru (powikłania zależnego od ciśnienia tętniczego), zastoinowej niewydolności serca i uszkodzenia nerek[1]. Jednak w przypadku twardych punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) i zgon z jakiejkolwiek przyczyny, ACEI wykazują korzyści „wykraczające poza" i „niezależne od" obniżenia ciśnienia tętniczego, podczas gdy sartany nie mają takiego działania – to zjawisko jest określane jako tzw. paradoks sartanów (ang. *ARB-MI paradox*)[1] .

Dowody na odmienny wpływ leków z grupy ACEI i ARB na układ sercowo-naczyniowy w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego i zgonu są przekonujące i oparte na badaniach klinicznych z randomizacją, w których uczestniczyło ponad 200 000 pacjentów[1]. Niniejszy artykuł przeglądowy będzie koncentrować się na twardych punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, takich jak: śmiertelność, zawał mięśnia sercowego (MI) i udar, w odniesieniu do poszczególnych badań klinicznych na temat stosowania ACE inhibitorów i sartanów u osób z nadciśnieniem tętniczym, wysokim ryzykiem naczyniowym i cukrzycą, jak również w odniesieniu do metaanaliz tych badań. Metaanalizy obejmujące dane pochodzące z badań z inhibitorami ACE i sartanami przeprowadzone przez wiele niezależnych grup badawczych dają możliwość spojrzenia na ogólną skuteczność tych dwóch grup leków w całej jej złożoności, co w trwającej dyskusji zapewnia prostotę, klarowność i unikalną perspektywę. Punktem wyjścia niniejszej pracy przeglądowej są znane efekty obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

EFEKTY OBNIŻANIA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W metaanalizie prospektywnych badań obserwacyjnych z udziałem 1 000 000 osób dorosłych bez rozpoznanej choroby układu krążenia[2] każde obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg prognozowało redukcję ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej (ang. *coronary heart disease*, CHD) o 25%, a udaru – o 36%, przy trzykrotnie częstszym występowaniu CHD w porównaniu z udarem. Szacunki te zostały potwierdzone w metaanalizie 147 randomizowanych badań dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego przeprowadzonej przez Law i Walda[3], jak również przez innych autorów[4]: przy każdej redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg częstość występowania CHD obniżała się o 22%, a udaru – o 41%. Jednak nie każda z grup leków może zapewniać równoważną redukcję ryzyka w odniesieniu do twardych punktów końcowych[5–7].

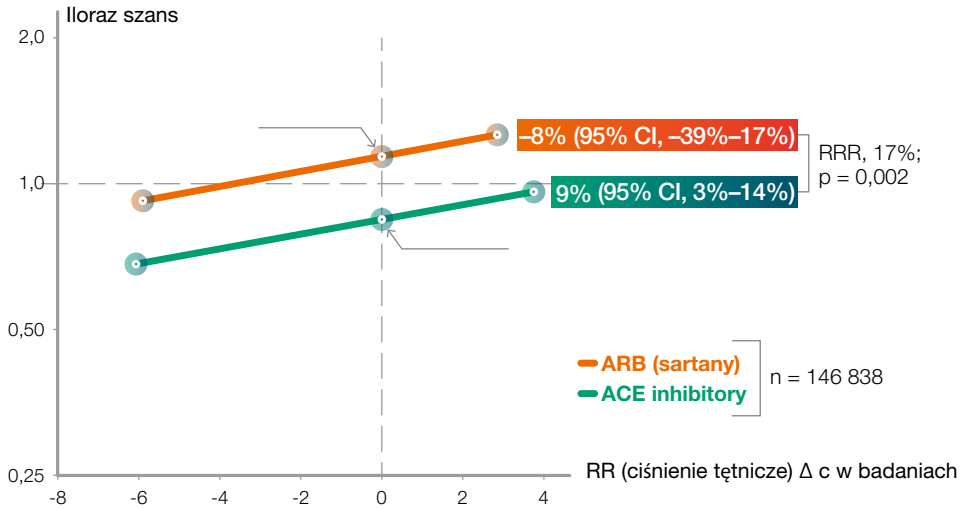
KORZYŚCI ZE STOSOWANIA ACE INHIBITORÓW NIEZALEŻNE OD CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Grupa Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (BPLTTC)[5] przeprowadziła metaanalizy badań klinicznych oceniających ACE inhibitory i sartany, w których uzyskane redukcje ciśnienia skorelowano względem trzech oddzielnych punktów końcowych: udaru, zastoinowej niewydolności serca oraz CHD (zawału serca i zgonu). **ACE inhibitory i sartany charakteryzują się takim samym „zależnym" od redukcji ciśnienia tętniczego obniżeniem ryzyka występowania udaru, zastoinowej niewydolności serca i CHD, jednak w przypadku CHD, ACE inhibitory zmniejszały ryzyko względne o 9% (95% CI: 3–14%; p = 0,002), „wykraczając poza" i „niezależnie od" bezpośrednich efektów obniżenia ciśnienia tętniczego. Co ważne, ta korzyść występowała nawet w przypadku braku obniżenia ciśnienia tętniczego** (rycina 1)**.**

Sartany nie przynoszą podobnych „niezależnych" od redukcji ciśnienia tętniczego korzyści w stosunku do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, lecz wykazują raczej niewielki, nieistotny wzrost ryzyka niekorzystnych zdarzeń o 8% (95% CI: –39%–17%; p = NS), co niestety ogranicza potencjalne korzyści ze stosowania sartanów wynikające z samego obniżenia ciśnienia tętniczego. Niezależnie od uzyskania lub braku redukcji ciśnienia, ACE inhibitory zmniejszają ryzyko zawału mięśnia sercowego i zgonu o dodatkowe 17% (p = 0,002) w porównaniu z efektem działania sartanów (rycina 1)**.** Unikalne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego ACE inhibitorów, potwierdzone przez innych badaczy[6], wynikają najprawdopodobniej z mechanizmu ich działania.

RYCINA 1. W analizie metaregresji wyników badań klinicznych z zastosowaniem ACEI i sartanów i z korekcją względem obniżenia ciśnienia tętniczego w poszczególnych badaniach ACE inhibitory zmniejszają ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o dodatkowe 17% (p = 0,002) w porównaniu z sartanami – dla każdej zmiany wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*, BP). Na podstawie: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. J Hypertens 2007; 25: 951–958.

Złożony punkt końcowy obejmujący zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

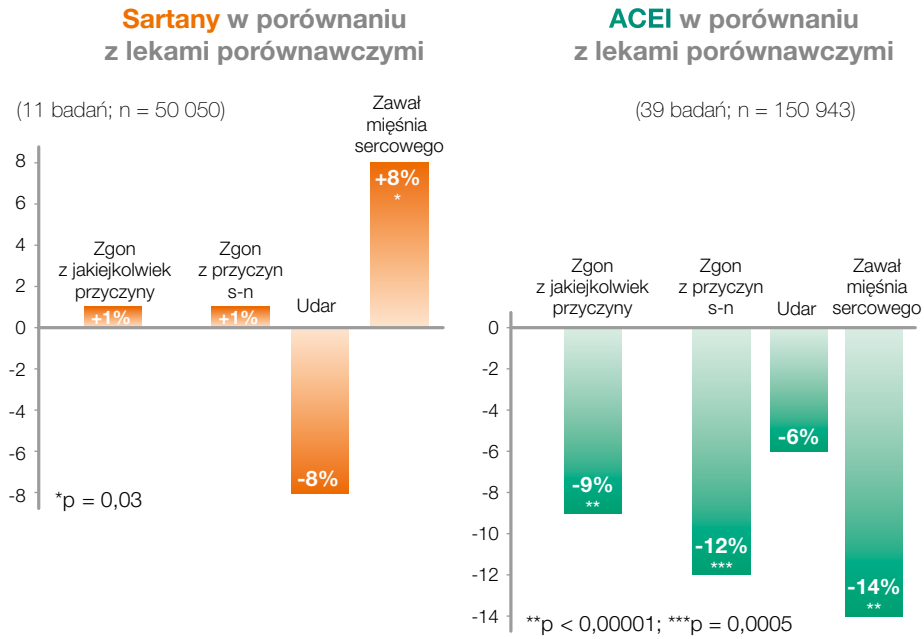


RRR (ang. *relative risk reduction*) – względne zmniejszenie ryzyka

PARADOKS SARTANÓW – ZWIĘKSZONE RYZYKO ZAWAŁU SERCA

W artykule redakcyjnym w czasopiśmie *British Medical Journal* z 2004 r.[8] (którego M.H. Strauss jest współautorem) wskazywano, że w pierwszych badaniach klinicznych sartany były skutecznymi substancjami obniżającymi ciśnienie tętnicze i wykazywały dobrą tolerancję. Obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu sartanów nie przekładało się jednak na redukcję ryzyka ani zawału mięśnia sercowego, ani zgonu – w odróżnieniu od obserwowanej w badaniach klinicznych wyraźnej redukcji ryzyka dzięki stosowaniu ACE inhibitorów. Postawiono kontrowersyjną hipotezę: sartany i ACE inhibitory wykazują rozbieżne korzyści dotyczące układu sercowo-naczyniowego w odniesieniu do zawału serca i zgonu – to tak zwany paradoks sartanów (ang. *ARB-MI paradox*).

RYCINA 2. W metaanalizie obejmującej badania kliniczne z zastosowaniem ACE inhibitorów i sartanów ACEI istotnie obniżały ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (MI) oraz zgonu, zarówno z jakiejkolwiek przyczyny, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie sartanów nie przyniosło korzyści w zakresie śmiertelności i wiązało się z niewielkim wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego. Na podstawie: Strauss MH, Hall AS. Circulation 2006; 114: 838–854.



W ramieniu leków porównawczych częstość występowania zdarzeń była podobna.

W równoległych metaanalizach w pracy opublikowanej w 2006 r. w *Circulation* obejmującej badania kliniczne oceniające ACE inhibitory i sartany u pacjentów z grupy „wysokiego ryzyka”[1] (której M.H. Strauss jest współautorem) stosowanie ACEI w porównaniu ze wszystkimi innymi lekami porównawczymi (39 badań; n = 150 943) wiązało się ze względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny o 9% (p < 0,00001) i zawału mięśnia sercowego o 14% (p < 0,00001) (rycina 2), podczas gdy stosowanie sartanów (11 badań; n = 55 050) nie było związane z redukcją ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (iloraz szans [ang. *odds ratio*, OR] 1,01; 95% CI: 0,96–1,06; p = 0,8), a nawet zwiększało o 8% ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (OR 1,08; 95% CI: 1,01–1,16; p = 0,03). W tych metaanalizach, w grupach porównawczych znajdowały się podobne populacje pacjentów ze zbliżonym wyjściowym ryzykiem (ACEI vs ARB): zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (13% vs 14%), zawału mięśnia sercowego (5,8% vs 6,3%) i udaru (4,2 vs 4,4%). Nie podano danych dotyczących obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, jednak

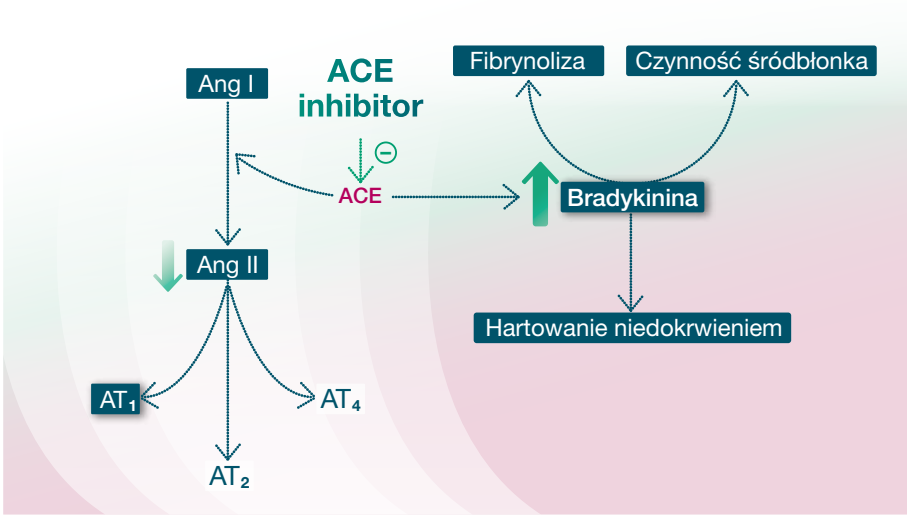
najprawdopodobniej nie wykazywały one różnic, ponieważ redukcja ryzyka udaru, zjawiska zależnego od ciśnienia tętniczego, była w przypadku ACE inhibitorów i sartanów zasadniczo taka sama. **Podobna redukcja ryzyka udaru stanowi dowód, przynajmniej pośredni, na to, że korzyści z zastosowania ACE inhibitorów w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego i zgonu są, jak wspomniano wcześniej, „wykraczające poza" i „niezależne od" samego obniżenia ciśnienia tętniczego.** Taką hipotezę potwierdzono w analizie metaregresji przeprowadzonej przez grupę Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (BPLTTC) w 2007 r.[5]

SWOISTE MECHANIZMY DZIAŁANIA ACE INHIBITORÓW I SARTANÓW

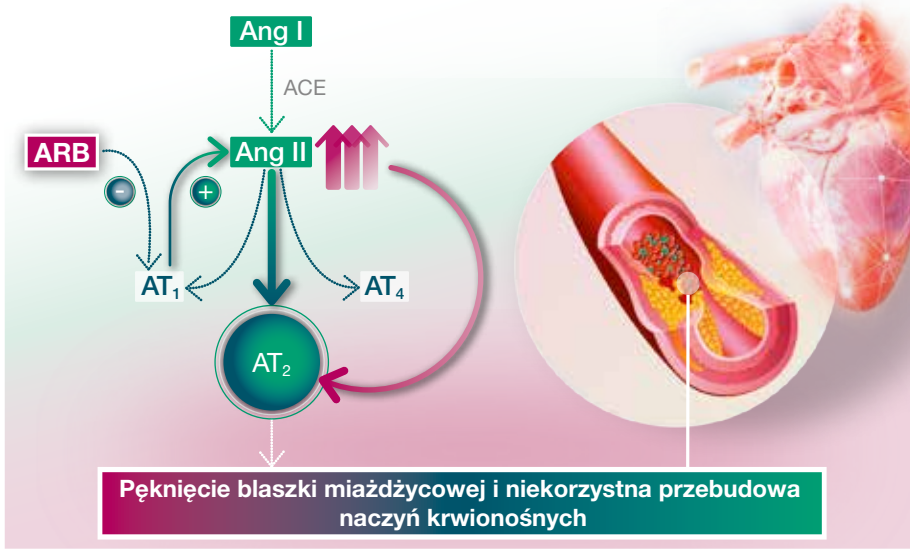
Podwyższone stężenie angiotensyny II (Ang II) przyczynia się do rozwoju chorób naczyniowych, zarówno przez wzrost wartości ciśnienia tętniczego, jak i bezpośredni toksyczny wpływ na naczynia krwionośne, mięsień sercowy, nerki i mózg[1]. ACE inhibitory obniżają stężenie Ang II, osłabiając pośrednie efekty jej działania przez obniżenie ciśnienia krwi oraz ograniczając jej bezpośredni toksyczny wpływ na tkanki. **Ponadto ACEI zapobiegają rozkładowi bradykininy – substancji, która wywiera korzystne działanie kardioprotekcyjne zachodzące częściowo z udziałem tlenku azotu.** Korzyści te obejmują nasilanie procesu hartowania niedokrwieniem (ang. *ischemic preconditioning*), który jest wyjątkowym zjawiskiem o działaniu cytoprotekcyjnym umożliwiającym komórkom mięśnia sercowego uniknięcie uszkodzenia podczas długotrwałego narażenia na niedokrwienie. Bradykinina nasila również działanie tkankowego aktywatora plazminogenu, który zwiększa fibrynolizę i degradację skrzeplin w świetle naczyń. Poprawia się także czynność śródbłonka, ponieważ dochodzi do ograniczenia stresu oksydacyjnego (działanie antyapoptotyczne) i nasilenia rozszerzenia naczyń pod wpływem tlenku azotu (rycina 3).

Sartany natomiast wybiórczo blokują receptor AT_1 dla angiotensyny II. Hamują w ten sposób pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego, co prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II o 200% do 300% (rycina 4). W rezultacie powoduje to nadmierne pobudzenie receptorów AT_2, które są aktywowane w obrębie blaszek miażdżycowych[1]. Dochodzi do wzrostu aktywności metaloproteinazy macierzy komórkowej-1 (ang. *matrix metalloproteinase-1*, MMP-1), co może wywoływać rozkład osłonki włóknistej blaszki miażdżycowej i prowadzić do zawału mięśnia sercowego. **Sartany, w przeciwieństwie do ACE inhibitorów, nie zwiększają stężenia bradykininy, a w związku z tym nie mają wyjątkowego ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy charakteryzującego ACE inhibitory.**

RYCINA 3. ACE inhibitory obniżają stężenie angiotensyny II i zwiększają ilość bradykininy, co nasila zjawisko hartowania niedokrwieniem i procesy fibrynolizy oraz poprawia czynność śródbłonka, a wszystkie te efekty działają ochronnie na naczynia krwionośne. Na podstawie: Strauss MH, Hall AS. Circulation 2006; 114: 838–854.



RYCINA 4. Blokada receptorów AT wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych, lecz jednocześnie hamuje pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego, co w stosunku do wartości wyjściowej 2–3-krotnie zwiększa stężenie angiotensyny II i prowadzi do nadmiernego pobudzenia receptorów AT_2, co może spowodować pęknięcie blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych. Na podstawie: Strauss MH, Hall AS. Circulation 2006; 114: 838–854.



BADANIA KLINICZNE Z GRUPĄ KONTROLNĄ PLACEBO

Najbardziej rygorystyczną miarą „bezwzględnej" skuteczności i bezpieczeństwa dowolnego leku są badania z randomizacją prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których substancją porównawczą jest placebo, a nie inny rodzaj aktywnego leczenia. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których stosowano ACE inhibitory lub sartany, uczestniczyło prawie 130 000 pacjentów. Cztery niezależne grupy badawcze analizowały dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających ACEI i sartany w równoległych metaanalizach[9–12], których wyniki podsumowano w tabeli I.

TABELA I. Cztery prace z równoległymi metaanalizami badań klinicznych z zastosowaniem ACE inhibitorów i sartanów, w których substancją porównawczą było wyłącznie placebo. Na podstawie: Strauss MH, Hall AS. Circulation 2017; 135: 2088–2090.

METAANALIZA	SARTAN W PORÓWNANIU Z PLACEBO		ACEI W PORÓWNANIU Z PLACEBO	
	RRR dla śmiertelności (HR [95% CI])	Liczba	RRR dla śmiertelności (HR [95% CI])	Liczba
Nadciśnienie tętnicze (2015)[9]	1,01 (0,97–1,06)	65 256	0,91 (0,85–0,98)	49 440
Wysokie ryzyko (2013)[10]	1,01 (0,94–1,07)	54 421	0,91 (0,85–0,98)	53 791
Wysokie ryzyko (2016)[11]	1,01 (0,96–1,06)	66 282	0,89 (0,80–1,00)	62 398
Cukrzyca (2014)[12]	1,03 (0,89–1,18)	13 304	0,89 (0,79–0,99)	21 997

RRR (ang. *relative risk reduction*) – względne zmniejszenie ryzyka; HR (ang. *hazard ratio*) – współczynnik ryzyka

ACE inhibitory w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazują wyraźną redukcję ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny wynoszącą od 9% do 11% (wszystkie $p < 0,05$), podczas gdy sartany w odpowiednich metaanalizach charakteryzowały się całkowitym brakiem redukcji ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR: 1,01–1,03; p = NS)[13].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE – DZIAŁANIE ACE INHIBITORÓW I SARTANÓW NIEZALEŻNE OD WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

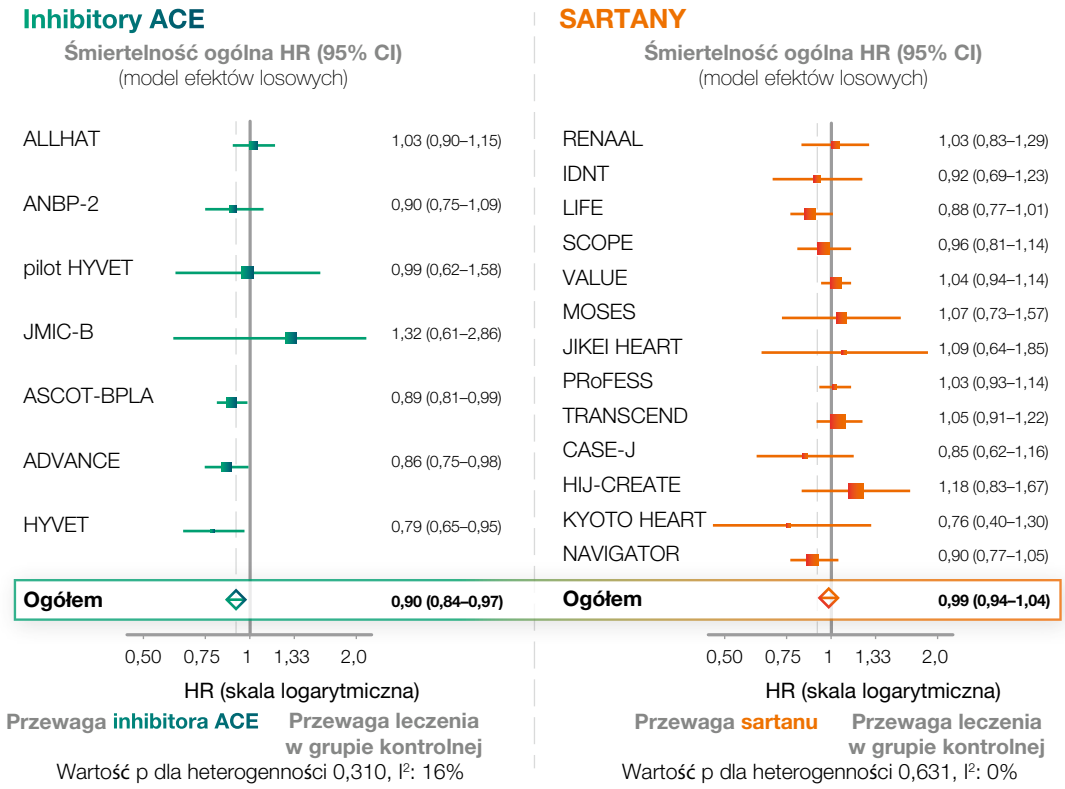
Niedawno przeprowadzona metaanaliza 20 współczesnych badań klinicznych dotyczących ACE inhibitorów i sartanów obejmowała dużą grupę osób z nadciśnieniem tętniczym. Uczestnicy badania oceniającego stosowanie ACEI i sartanów (20 badań; n = 158 998) charakteryzowali się tym, że występowały u nich podobne choroby współistniejące i przyjmowali oni podobne leki dodatkowe. Średni okres obserwacji wynosił 4,3 roku. Początkowe średnie skurczowe ciśnienie tętnicze równało się 153 mmHg, a u co najmniej dwóch trzecich pacjentów rozpoznano nadciśnienie tętnicze[7].

W badaniach z zastosowaniem ACE inhibitorów i sartanów – w porównaniu ze wszystkimi innymi lekami porównawczymi analizowanymi jako jedna grupa – zaobserwowano znaczące względne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny o 5% (p = 0,032). Gdy przeanalizowano oddzielnie badania z ACEI (7 badań; n = 76 615) i sartanami (13 badań; n = 82 383), okazało się, że ACEI obniżały śmiertelność ogólną o 10% (p = 0,004). Sartany nie wykazywały żadnego wpływu (HR: 0,99; p = 0,683) (rycina 5).

Analizując ACE inhibitory i sartany jako jedną grupę substancji działających hamująco na układ RAA wszystkie korzyści w zakresie śmiertelności wynikały zatem z silnie wyrażonego korzystnego wpływu ACEI na układ sercowo-naczyniowy. Liczba osób wymagających leczenia, aby zapobiec wystąpieniu jednego zgonu podczas stosowania ACE inhibitorów, wynosiła 67 (HR: 0,84–0,97). To znaczy była znacznie mniejsza niż odpowiednia liczba w przypadku sartanów – wynosząca 335 (p = NS)[14].

W metaanalizie badań klinicznych oceniających ACE inhibitory redukcja śmiertelności wynikała przede wszystkim z wyników trzech badań: ASCOT[15] (osoby z nadciśnieniem tętniczym obarczone wysokim ryzykiem), ADVANCE[16] (osoby z cukrzycą obarczone wysokim ryzykiem) i HYVET[17] (pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym). ACE inhibitorem stosowanym we wszystkich tych trzech badaniach był peryndopryl wykazujący wśród ACE inhibitorów wyjątkowo korzystne cechy o charakterze farmakologicznym, które obejmują niezwykle wysoką lipofilność i wysoki współczynnik selektywności bradykinina/angiotensyna przy długim czasie działania wynoszącym 24 godziny, ze współczynnikiem T/P (ang. *trough-to-peak ratio*) o wartości od 87% do 100%[18], co łącznie przyczynia się do zapewnienia przez peryndopryl wyjątkowej ochrony układu sercowo-naczyniowego.

RYCINA 5. Równoległe metaanalizy badań dotyczących nadciśnienia tętniczego oceniających ACE inhibitory i sartany w porównaniu ze wszystkimi innymi lekami porównawczymi. Na podstawie: van Vark LC et al. Eur Heart J 2012; 33: 2088–2097.



W badaniu ASCOT[15] (n = 19 257) połączenie peryndoprylu z amlodypiną w porównaniu z atenololem i diuretykiem tiazydowym wywoływało większą o 2,7/1,9 mmHg średnią redukcję ciśnienia tętniczego przy wyraźnym 11% względnym zmniejszeniu ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (HR: 0,89; 95% CI: 0,81–0,99; p = 0,0247). W analizie wielowariantowej stwierdzono, że możliwe było, iż skojarzenie peryndoprylu z amlodypiną wpływało na zmienne inne niż ciśnienie tętnicze, co mogło przyczyniać się aż do 40–50% korzyści w zakresie zmniejszania częstości występowania incydentów wieńcowych i udarów[19]. Na przykład w badaniu cząstkowym badania ASCOT o akronimie CAFE[20] przeprowadzono porównanie skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramiennej i centralnego ciśnienia krwi w aorcie. Osiągnięte wartości skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramiennej nie różniły się między grupami leczenia (0,7 mmHg; 95% CI: –0,4 do 1,7; p = 0,2). Jednak centralne ciśnienie krwi w aorcie w grupie przyjmującej peryndopryl i amlodypinę uległo istotnie większemu obniżeniu o 4,3 mmHg (95% CI: 3,3 do 5,4; p < 0,0001). Mogło to przyczyniać się do większej redukcji śmiertelności.

Ponadto w badaniu cząstkowym oceniającym ambulatoryjne pomiary ciśnienia skurczowego w ciągu nocy stosowanie połączenia peryndoprylu i amlodypiny wiązało się z wartościami o 2,2 mmHg niższymi, co również mogło wykazywać korzystny wpływ na naczynia krwionośne[21].

Niedawno przeprowadzona metaanaliza Cochrane dotycząca nadciśnienia tętniczego zaleca stosowanie ACE inhibitorów jako preferowanych inhibitorów układu RAA. Stwierdza się w niej, że: „choć sartany są nieco lepiej tolerowane niż inhibitory ACE, to jednak wysokiej jakości dane przemawiają za stosowaniem inhibitorów ACE w celu zapobiegania zgonom, udarom i chorobom serca, co należy wziąć pod uwagę przed dokonaniem wyboru sartanów zamiast inhibitorów ACE”[22]. W metaanalizie trzech dużych badań kontrolowanych placebo oceniających ACE inhibitory u pacjentów obarczonych „wysokim ryzykiem” z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (od 134/78 do 139/79 mmHg; n = 29 805; średni okres obserwacji: 4,5 roku)[23] nawet niewielkie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (od 3/1 do 4/1 mmHg) wiązało się ze znaczącą redukcją śmiertelności ogólnej (7,8% w porównaniu z 8,9%; p = 0,0004), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,3% w porównaniu z 5,2%; p = 0,0002) i częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (5,3% w porównaniu z 6,4%; p = 0,0001) – pomimo prawidłowych wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego.

PACJENCI Z CUKRZYCĄ I NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W równoległych metaanalizach badań kontrolowanych placebo oceniających ACE inhibitory i sartany u pacjentów z cukrzycą[12] ACEI przyczyniały się do obniżenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (OR: 0,83; 95% CI: 0,70–0,99) i śmiertelności ogólnej o 13% (RR: 0,87; 95% CI: 0,78–0,98), podczas gdy sartany nie wykazywały redukcji ryzyka (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR: 1,21; 95% CI: 0,81–1,8; śmiertelność ogólna: OR: 0,94; 95% CI: 0,82–1,08). **W największym tego rodzaju badaniu oceniającym ACE inhibitory – badaniu ADVANCE[16] (n = 11 140; czas obserwacji: 4,3 roku) połączenie peryndoprylu z indapamidem w porównaniu z placebo powodowało obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 5,6 mmHg (95% CI: 5,2–6,0; p < 0,0001) / 2,2 mmHg (95% CI: 2,0–2,4; p < 0,0001) i redukcję ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny o 14% (95% CI: 0,75–0,98; p = 0,025).** W analizie post-hoc badania ADVANCE[24] u 31% pacjentów przyjmujących początkowo lek z grupy antagonistów kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*, CCB) względne zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło 28% (95% CI: 10% do 43%) w porównaniu z zaledwie 5% (95% CI: –12% do 20%) u 69% pacjentów niestosujących początkowo CCB (p dla heterogenności = 0,02).

Korzyści dotyczące śmiertelności związane ze stosowaniem antagonistów kanału wapniowego były ograniczone do pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej peryndopryl z indapamidem, ale nie do grupy otrzymującej placebo. Można przypuszczać, że w wyniku jednoczesnego zalecenia stosowania peryndoprylu z indapamidem oraz leku z grupy CCB przynajmniej u pacjentów z cukrzycą obarczonych wysokim ryzykiem może dochodzić do synergistycznego efektu ochronnego na układ sercowo-naczyniowy, choć ta hipoteza wymagałaby potwierdzenia w badaniach prospektywnych. **W największym badaniu porównującym sartan z placebo u osób z cukrzycą – badaniu ROADMAP[25] (n = 4447; czas obserwacji: 3,2 roku) olmesartan przyczyniał się do obniżenia ciśnienia tętniczego o 3,1/1,9 mmHg i prowadził do statystycznie istotnego wzrostu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 4,94; 95% CI: 1,43–17,06; p = 0,01), co jest dość zadziwiającym wynikiem.**

Choroba nerek, objawiająca się zarówno niską wartością współczynnika eGFR, jak i albuminurią, często współistnieje u pacjentów z cukrzycą i stanowi niezależny czynnik rokowniczy dla wystąpienia nie tylko schyłkowej niewydolności nerek, lecz także śmiertelności z przyczyn sercowo--naczyniowych[26]. **ACE inhibitory i sartany zapewniają podobny stopień nefroprotekcji[27], ale tylko ACEI, a nie sartany, wykazały redukcję śmiertelności[12].**

ACE inhibitory są zatem preferowanymi inhibitorami układu RAA, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę, że ryzyko wystąpienia CHD jest 5- do 10-krotnie wyższe niż ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek[26]. W wytycznych NICE 2018 (ang. *National Institute of Health and Care Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej) dotyczących cukrzycy preferuje się stosowanie ACE inhibitorów nad sartanami[28]; podobne zalecenia są ujęte w wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego ACC/AHA (ang. *American College of Cardiology / American Heart Association* – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne) z 2018 r.[29] w odniesieniu do przewlekłej choroby nerek z albuminurią (> 300 mg/dobę).

ACE INHIBITORY I SARTANY W BADANIACH HEAD-TO-HEAD

Przeprowadzono jedynie 8 badań typu head-to-head porównujących ACE inhibitory i sartany u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (n = 22 542) (wykluczone były osoby z zastoinową niewydolnością serca); badania te poddano ocenie w metaanalizie[11]. Chociaż autorzy stwierdzili, że ACEI i sartany nie wykazywały różnic pomiędzy sobą[11], to 98% zgonów uwzględnionych w metaanalizie pochodziło

z jednego badania – ONTARGET[30] – a zatem jakakolwiek dyskusja na temat badań bezpośrednio porównujących ACE inhibitory z sartanami powinna być ograniczona do badania ONTARGET[30].

W badaniu ONTARGET (n = 17 118; okres obserwacji: 56 miesięcy) porównywano telmisartan w dawce 80 mg z ramiprylem w dawce 10 mg w grupie pacjentów z chorobą naczyń lub cukrzycą. Telmisartan nie był w statystycznie istotny sposób „lepszy" lub „równoważny" ramiprylowi ani pod względem śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny (HR: 0,98; 95% CI: 0,90–1,07), ani pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (HR: 1,01; 95% CI: 0,94 do 1,09). Telmisartan w ujęciu statystycznym „wykazywał nie mniejszą skuteczność" w stosunku do ramiprylu, co według autorów „zapewniało, że telmisartan posiadał co najmniej połowę skuteczności ramiprylu". „Wykazywanie nie mniejszej skuteczności" w ujęciu statystycznym jest stosunkowo nową koncepcją w statystyce mającą co najmniej mylący charakter. **Wystarczy podkreślić, że „wykazywanie nie mniejszej skuteczności" w statystyce nie dowodzi statystycznej „równoważności"[31] i właśnie dlatego amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła telmisartan do stosowania jedynie jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z „wysokim ryzykiem", którzy nie tolerują ACE inhibitorów** (New Drug Application [NDA] 20-850 SE1-025).

REJESTRY DANYCH POCHODZĄCYCH Z PRAKTYKI KLINICZNEJ

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych lub rejestrów są coraz częściej dostępne i mogą dostarczyć przydatnych informacji. W prospektywnym badaniu KAMIR (rejestr Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health)[32] w grupie 12 481 pacjentów po zawale mięśnia sercowego 90% poddanych rewaskularyzacji wieńcowej z zastosowaniem przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass grafting*, CABG) zostało wypisanych ze szpitala z zaleceniem stosowania inhibitora układu RAA. 60% pacjentów otrzymało ACE inhibitor, a 40% otrzymało sartan, mimo że wytyczne europejskie[33, 34] u osób po zawale mięśnia sercowego zalecają stosowanie ACE inhibitorów, a nie sartanów, jako preferowanej grupy inhibitorów układu RAA. Te dane pochodzące z codziennej praktyki klinicznej potwierdzają, że leczenie za pomocą ACEI, oparte na dowodach naukowych, było wykorzystane w sposób niedostateczny. **U pacjentów, którym przepisano ACE inhibitory, stwierdzano istotnie niższą – w porównaniu z sartanami – śmiertelność ogólną 1 rok po zawale mięśnia sercowego (skorygowany HR: 0,567; 95% CI: 0,451–0,713; p < 0,01).** W tym

rejestrze pacjentów nie randomizowano do grupy ACEI lub sartan. Od decyzji lekarza zależało raczej, który rodzaj terapii zostanie zastosowany. W związku z powyższym istnieją potencjalne zmienne zakłócające, które prowadzą do występowania różnic pomiędzy grupami ACEI/ARB, a tym samym – potencjalnego błędu systematycznego. W celu skorygowania wyników względem tych potencjalnie zakłócających zmiennych zastosowano metodę dopasowania wskaźnika skłonności (ang. *propensity score matching*, PSM), dzięki której potwierdzono korzyści dotyczące przeżycia związane z zastosowaniem ACE inhibitorów w porównaniu z sartanami.

Kolejna analiza danych pochodzących z rejestru KAMIR przeprowadzona w grupie pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych przezskórną interwencją wieńcową[35] obejmowała 13 873 pacjentów, którzy otrzymywali beta-adrenolityki w skojarzeniu z inhibitorem układu RAA (ACEI [n = 10 393] lub sartan [n = 3480]). U tych pacjentów przyjmujących beta-adrenolityk w połączeniu z ACEI w porównaniu do pacjentów przyjmujących beta-adrenolityk w połączeniu z sartanem odnotowano również istotnie niższe ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny po 2 latach stosowania (1,5% w porównaniu z 2,7%; $p < 0,001$). Korzyści w zakresie śmiertelności związane z zastosowaniem ACE inhibitora w porównaniu z sartanem utrzymywały się po zastosowaniu korekty zmiennych zakłócających z użyciem metody dopasowania wskaźnika skłonności (1,8% w porównaniu z 2,9%; HR: 1,622; 95% CI: 1,162–2,264; $p = 0,005$).

Oba te bardzo dobrze opracowane rejestry koreańskie potwierdzają wyniki randomizowanych badań kontrowanych placebo i pozostają z nimi w zgodności. Wskazują one, że stosowanie ACE inhibitorów wiąże się z wyraźną redukcją ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, podczas gdy sartany nie wykazują tego działania. Chociaż dane z rejestrów są przekonujące, standardem pozostają randomizowane badania kliniczne, ponieważ za pomocą narzędzi statystycznych, takich jak na przykład metoda dopasowania wskaźnika skłonności, nie można w pełni skorygować nieznanych zmiennych zakłócających.

PODSUMOWANIE

Istnieje wiele dowodów przemawiających za koniecznością rozróżnienia ACE inhibitorów i sartanów. Leki z obydwu grup są skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego z zachowaniem optymalnego stopnia tolerancji. **Pod względem twardych punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego i zgon z jakiejkolwiek przyczyny, ACE inhibitory wykazują jednak korzyści „wykraczające poza" i „niezależne od" obniżenia ciśnienia tętniczego, podczas gdy sartany nie wykazują tego rodzaju działań.**

ACE inhibitory charakteryzują się unikalnym działaniem ochronnym na układ sercowo-naczyniowy i w związku z tym powinny stanowić preferowany inhibitor układu RAA.

Piśmiennictwo

1. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. Circulation 2006; 114: 838–854.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–1913.
3. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387(10022): 957–967.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007; 25: 951–958.
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46: 386–392.
7. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–2097.
8. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. BMJ 2004; 329: 1248–1249.
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. J Hypertens 2015; 33: 195–211.
10. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131–142.
11. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. Mayo Clin Proc 2016; 91: 51–60.
12. Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2014; 40(7): 399–400.
13. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers do not reduce risk of myocardial infarction, cardiovascular death, or total mortality: further evidence for the ARB-MI paradox. Circulation 2017; 135: 2088–2090.
14. Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: a number-needed-to-treat analysis. Int J Cardiol 2015; 181: 425–429.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
18. Coversyl® Summary of Product Characteristics.
19. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al.; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907–913.
20. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.
21. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients--an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. J Hypertens 2009; 27: 876–885.
22. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014: CD009096.
23. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; 368: 581–588.
24. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension 2014; 63: 259–264.
25. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364: 907–917.
26. Tobe SW, Clase CM, Gao P et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND Studies. Circulation 2011; 123: 1098–1107.
27. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D et al. Reno-protective effects of renin–angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia 2012; 55: 566–578.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults overview. http://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults (dostęp: grudzień 2019).
29. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 2199–2269.
30. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.
31. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med 2006; 145: 62–69.
32. Choi IS, Park IB, Lee K et al.; KAMIR Registry. Angiotensin-converting enzyme inhibitors provide better long-term survival benefits to patients with AMI than angiotensin II receptor blockers after survival hospital discharge. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2018: 1074248418795897.
33. Ibanez B, James S, Agewall S et al.; ESCSD Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; 39: 119–177.
34. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.; ESCSD Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016; 37: 267–315.
35. Kim YH, Her AY, Jeong MH et al. Comparison between beta-blockers with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers with angiotensin II type I receptor blockers in ST-segment elevation myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Cardiovasc Drugs Ther 2019; 33: 55–67.

CO-PRESTARIUM tabletki ***(Perindoprilum argininum + Amlodipinum)***

SKŁAD, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: ***5 mg + 5 mg:*** Jedna tabletka zawiera **5 mg** perindoprylu z argininą, co odpowiada 3,395 mg perindoprylu oraz **5 mg** amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (6,935 mg). ***5 mg + 10 mg:*** Jedna tabletka zawiera **5 mg** perindoprylu z argininą, co odpowiada 3,395 mg perindoprylu oraz **10 mg** amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (13,870 mg). ***10 mg + 5 mg:*** Jedna tabletka zawiera **10 mg** perindoprylu z argininą, co odpowiada 6,790 mg perindoprylu oraz **5 mg** amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (6,935 mg). ***10 mg + 10 mg:*** Jedna tabletka zawiera **10 mg** perindoprylu z argininą, co odpowiada 6,790 mg perindoprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (13,870 mg). *Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna* Tabletka. Biała, podługowata tabletka o długości 8,5 mm i szerokości 4,5 mm, z wytłoczonym napisem „5/5" po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „℞" po drugiej stronie. Biała, kwadratowa tabletka o długości 8 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym napisem „5/10" po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „℞" po drugiej stronie. Biała, okrągła tabletka o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym napisem „10/10" po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „℞" po drugiej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują perindoprył i amlodypinę w takich samych dawkach. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Podanie doustne. Jedna tabletka na dobę, przyjmowana w popołudniowej dawce, najlepiej rano, przed posiłkiem. Stosowanie złożonego produktu o stałych dawkach nie jest odpowiednie do rozpoczęcia terapii. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, można zalecić zmodyfikowanie dawki produktu Co-Prestarium lub można rozważyć zastosowanie poszczególnych składników preparatu w postaci oddzielnych tabletek. *Szczególne grupy pacjentów: Zaburzenia czynności nerek oraz pacjenci w podeszłym wieku:* Wydalanie perindoprylatu u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek jest zmniejszone. Dlatego też zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne powinno obejmować częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu. Produkt Co-Prestarium może być stosowany u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. U tych pacjentów dawkę należy dobierać indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu. Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych jest w tym samym stopniu dobrze tolerowana. U pacjentów w podeszłym wieku są zalecane zwykle schematy dawkowania, ale zwiększania dawkowania należy dokonywać z ostrożnością. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. *Zaburzenia czynności wątroby:*Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych. W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, należy oddzielnie dostosować dawkę amlodypiny i perindoprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkim zaburzeniu czynności wątroby. Stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. *Dzieci i młodzież:* Nie należy stosować produktu Co-Prestarium u dzieci oraz młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji perindoprylu w skojarzeniu z amlodypiną w tej grupie wiekowej.**PRZECIWWSKAZANIA:** *Związane z perindoprylem:* nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek inhibitor ACE; obrzęk naczyniorucchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie; wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczyniorucchowy; drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednoczesne stosowanie Co-Prestarium z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m2); jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan; pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym; znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. *Związane z amlodypiną:* ciężkie niedociśnienie; nadwrażliwość na substancję czynną lub pochodne dihydropirydyny; wstrząs, w tym wstrząs kardiogenny; zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej wysokiego stopnia); hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca. *Związane z Co-Prestarium:* Wszystkie wyżej wymienione przeciwwskazania odnoszące się do każdego składnika preparatu, również dotyczą produktu Co-Prestarium. Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia, dotyczące każdego składnika, odnoszą się także do Co-Prestarium. ***Związane z perindoprylem: Ostrzeżenia specjalne:*** *Nadwrażliwość/Obrzęk naczyniorucchowy:* Rzadko zgłaszano obrzęk naczyniorucchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perindoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Co-Prestarium, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zazwyczaj zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczyniorucchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjenci powinni być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczyniorucchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczyniorucchowego podczas leczenia inhibitorem ACE. Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a poziom C-1 esterazy był prawidłowy. Obrzęk naczyniorucchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzędu ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczyniorucchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie perynoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczyniorucchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki perynoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia perynoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może zwiększyć ryzyko obrzęku naczyniorucchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem NEP, np. racekadotrylem, u pacjentów leczonych perynoprylem konieczne jest starannie ocena korzyści i ryzyka. *Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus):*U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczyniorucchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):* U pacjentów poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, przyjmujących jednocześnie inhibitory ACE, rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można jednak uniknąć przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia. *Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE była obserwowana neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować perynoprył u pacjentów z kolagenową nawrzyną, stosujących leki immunosupresyjne, lecznych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano nieprawidłowość nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli perynoprył jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednoczesnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Pierwotny aldosteronizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Ciąża:* Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie. ***Zalecane środki ostrożności:*** *Niedociśnienie tętnicze:* Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem renninozależnym. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w trakcie leczenia produktem Co-Prestarium. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej. *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa:* Perynoprył, tak jak inne inhibitory ACE, należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, jak również u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i kardiomiopatią przerostową. *Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka powinna być ustalana indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego. U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem jednostronnym tętnicy nerkowej, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez upośledzenia choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niemaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy perynoprył był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z niewydolnością zaburzoną czynnością nerek. *Niewydolność wątrobowa:* Rzadko stosowanie produktu Co-Prestarium, który jest związany z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od ziółtaczki cholestatycznej i prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których doszło do wystąpienia żółtaczki, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie medyczne. *Rasa:* Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczyniorucchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, perynoprył może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. *Kaszel:* U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE. *Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie:* U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt Co-Prestarium może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. *Hiperkaliemia:* U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym perynoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu, a także zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasem śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie perynoprylu i któregokolwiek z wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. *Pacjenci z cukrzycą:* U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ścisłe monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE. ***Związane z amlodypiną: Środki ostrożności:*** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przebiegu nadciśnieniowym. *Niewydolność serca:* Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z zachowaniem środków ostrożności. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość występania obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. *Zaburzenia czynności wątroby:* Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Z tego względu stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane stopniowe zwiększanie dawki oraz zapewnienie odpowiedniej kontroli. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Zwiększenie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności. *Niewydolność nerek:* U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie podlega dializie. ***Związane z produktem Co-Prestarium:*** Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jakie wymieniono powyżej, należy także odnosić do produktu Co-Prestarium. ***Środki ostrożności:*** *Substancje pomocnicze:* Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. *Interakcje:* Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Co-Prestarium z litem, lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz dantrolenem **INTERAKCJE*:** Przeciwwskazane: aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. Niezalecane: aliskiren (u pozostałych pacjentów), antagoniści receptora angiotensyny II, leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, III estramustyna, Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), III, dantrolen (wlew), Szczególna ostrożność: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę, leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące), leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton), racekadotryl, inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3, bakiloten. Ostrożność: Leki przeciwnadciśnieniowe (taka jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia, Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, widagliptyna), trójpierścieniowe leki przeciwpsychotyczne, sotalol, sotalol, sotalol, leki sympatykomimetyczne, kortykosteroidy, tetrakozactyd, leki blokujące receptory alfa (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna), amifostyna, złoto, fakrolimusy, cyklosporyna, pimozydyna, inne produkty lecznicze o wrażliwościach przerzutowych **WPŁYW NA CIĄŻE I LAKTACJĘ*:** Produkt Co-Prestarium nie jest rekomendowany podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt Co-Prestarium jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*:** U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych doniesiono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu perynoprylu i amlodypiny to: obrzęk, senność, zawroty głowy podczas ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem), duszność, kaszel, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, świąd, wysypka, wykwit, obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni, zmęczenie, astenia. Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu perynoprylu i amlodypiny, które wymieniono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz według następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Perynoprył: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Niezbyt często: eosynofilia*. Bardzo rzadko małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość. Niedokrwistość hemolityczna na skutek zaburzeń enzymatycznych u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiperglikemia przemijająca po przerwaniu leczenia*, hiponatremia*. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: zmieniony nastrój (w tym lęk), zaburzenia snu.. Zaburzenia układu nerwowego: Często: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność, zwłaszcza na początku leczenia*, omdlenie*. Bardzo rzadko: stan splątania . Bardzo rzadko: Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia. Zaburzenia ucha i błędnika: Często: szum uszny, Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Zaburzenia serca: Niezbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u grup dużego ryzyka. Zaburzenia naczyniowe: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapaletar naczyń krwionośnych*. Częstość nieznana: Objaw Raynauda. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczyniorucchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Rzadko: Nasilenie łuszczycy. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: kurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niezbyt często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: zaburzenia erekcji. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy*, gorączka*. Badania diagnostyczne: Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: Niezbyt często: upadki* **Amlodypina:** Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: leukopenia/neutropenia, małopłytkowość. Zaburzenia układu immunologicznego: Bardzo rzadko: nadwrażliwość. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: hiperglikemia. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. Zaburzenia układu nerwowego: Często: senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (zwłaszcza na początku leczenia), bóle głowy (zwłaszcza na początku leczenia). Niezbyt często: drżenia, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje, omdlenie. Rzadko: stan splątania. Bardzo rzadko: wzmożone napięcie (hipertonia), neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: Zaburzenie pozaprzamidowe (objaw pozaprzamidowy). Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie. Zaburzenia ucha i błędnika: Niezbyt często: szum uszny. Zaburzenia serca: Często: kołatanie serca. Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Zaburzenia naczyniowe: Często: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Bardzo rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych. Częstość nieznana: Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczające, obrzęk Quincke'go, uczulenie na światło. Częstość nieznana: Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niezbyt często: Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: zaburzenia erekcji, ginekomastia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często obrzęk. Często: zmęczenie, astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie. Badania diagnostyczne: Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. *Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powiklanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym perynoprylem. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa Tel: + 48 22 49 21 301 Fax: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDAWKOWANIE*:** **WŁASCIWOSCI FARMAKOLOGICZNE*:** Perynoprył jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przebłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. **OPAKOWANIE*:** 30 tabletek Co-Prestarium 5 mg+5 mg, 5 mg+10 mg, 10 mg+5 mg, 10 mg+ 10 mg **Podmiot odpowiedzialny** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot **92284 Suresnes cedex Francja Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia CO-PRESTARIUM 5mg+5mg: nr 14896; CO-PRESTARIUM 5mg+10mg: nr 14899; CO-PRESTARIUM 10mg+5mg: nr 14897, CO-PRESTARIUM 10mg+10mg: nr 14898.** Cena urzędowa detaliczna wynosi odpowiednio: 21,05 PLN dla Co-Prestarium 5/5 mg i Co-Prestarium 5/10 mg; 32,43 PLN dla Co-Prestarium 10/5mg oraz dla Co-Prestarium 10/10mg. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta: 18,42 PLN dla Co-Prestarium 5/5 mg i Co-Prestarium 5/10 mg; 27,16 PLN dla Co-Prestarium 10/5mg oraz dla Co-Prestarium 10/10mg. Poziom płatności dla pacjenta R (ryczałt). Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Wę Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków sprzyczynych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzących w życie 1 marca 2020r. ***Produkty lecznicze wydawane na recepte.*** **Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@ipl.netgrs.com. (07.2019)

****Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego***

**Euvascor, kapsułki tw

nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. **SPECJALNE OSTRZEZENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z atorwastatyną i perindoprylem dotyczą także produktu Evasocor.** *Wpływ na wątrobę*: Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie Evasocor, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których wystąpią jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zaburzenie czynności wątroby, należy poddać badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, zaleca się zmniejszenie dawki atorwastatyny za pomocą poszczególnych składników lub odstawienie atorwastatyny. Rzadko stosowanie inhibitorów ACE, takich jak perindopryl, było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej oraz prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących Evasocor, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Biorąc pod uwagę działanie atorwastatyny i perindoprylu, Evasocor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się zwiększonymi aktywnościami aminotransferaz, przekraczającymi 3-krotnie górną granicę normy lub z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Evasocor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, dostosowania dawki należy dokonać za pomocą poszczególnych składników. *Wpływ na mięśnie szkieletowe*: Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) (>10-krotnej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. Przed rozpoczęciem leczenia, w przypadkach, gdy zidentyfikowano czynniki predysponujące do rabdomiolizy, tzn.: zaburzenie czynności nerek; niedoczynność tarczycy; choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym; wcześniejsze wystąpienie uszkodzeń mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów; choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu; u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania pomiaru aktywności kinazy kreatynowej powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy; w sytuacjach, w których może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne; należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia. *Pomiar aktywności kinazy kreatynowe*: Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników. Podczas leczenia: Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu stosowania produktu Evasocor. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Evasocor, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać. Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii. Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. Leczenie produktem Evasocor musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rabdomiolioza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie. *Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi*: Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, rzyzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone, gdy produkt Evasocor jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji zamiast wymienionych powyżej. W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Evasocor, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów. Atorwastatyny nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni, bólu mięśni lub kurczów mięśni. Leczenie statynami można ponownie rozpocząć po podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Evasocor i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza. *Immunozależna miopatia martwicza*: Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. Śródmiąższowa choroba płuc: Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Evasocor oraz rozważyć zmianę terapii na leczenie tylko perynoprylem. *Cukrzyca*: Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Evasocor. Podczas leczenia produktem Evasocor pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi. U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insulną, należy ścisle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Evasocor. *Niedociśnienie tętnicze*: Inhibitory ACE, takie jak perindopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym . U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub czynnościowe zaburzenie nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy dokładnie kontrolować podczas rozpoczynania terapii i dostosowania dawki. Podobne rozważania dotyczą także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po perynoprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Evasocor. *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa*: Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak perynopryl, Evasocor należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadkach zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej. *Przeszczepienie nerki*: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania perynoprylu lub produktu Evasocor u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Poważne zaburzenie czynności nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. *Zaburzenie czynności nerek*: Evasocor może być stosowany u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (z klirensem kreatyniny wynoszącym od 30 do 60 ml/min) lub z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby tętnic nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy perynoprył był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Evasocor. Nie badano działania produktu złożonego Evasocor u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Evasocor powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie. *Pacjenci poddawani hemodializie*: U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leki przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. *Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy*: Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym perynoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Evasocor, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Evasocor. Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Evasocor, u których występuje ból brzucha. Jednoczesne stosowanie perynoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki perynoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia perynoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych perynoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL*: Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Evasocor należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego*: U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Evasocor podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia. *Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość*: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Evasocor u pacjentów z kolagenową nazytnią, stosujących leki immunosupresywne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy cechuje ich połączenie tych czynników, zwłaszcza w przypadku wcześniejszej niewydolności nerek. Wśród tych pacjentów niektórzy z nich zachorowali na ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były oporne na intensywną terapię antybiotykową. Jeśli Evasocor jest stosowany u takich pacjentów, zalecane jest okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego rodzaju zakażenia (np. bol gardła, gorączka). *Rasa*: Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Evasocor, zawierający inhibitor ACE - perynoprył, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza. *Kaszel*: Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Evasocor należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE. *Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie*: U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Evasocor może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. *Hiperkaliemia*: U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym perynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Evasocor i któregokolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zalecа się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. *Jednoczesne stosowanie z litem*: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających perypdoryl, takich jak Evasocor. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS)*: Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Pierwotny aldosteronizm*: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Substancje pomocnicze*: Ze względu na zawartość sacharozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy i izomaltazy nie powinni przyjmować produktu Evasocor. *Zawartość sodu*: Evasocor zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu. **INTERAKCJE*:** *Przeciwwskazane*: Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan; Glekaprewir z pibrentasywirem. *Niezalecane*: Silne inhibitory CYP3A4; Inhibitory białka oporności raka piersi (BCRP - ang. Breast Cancer Resistant Protein); Aliskiren u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol); Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II; Estramustyna; Litr; Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd, eplerenon, spironolakton); Sole potasu; Greipfruty lub sok greipfrutowy. *Szczególna ostrożność*: Umiarkowane inhibitory CYP3A4; Induktory CYP3A4; Digoksyna; Ezetymib; Kwas fusydowy; Gemfibrozyl i pochodne kwasu fibrynowego; Inhibitory białek transportowych; Warfaryna; Leki przeciwkurczywe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Baklofen; Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę); Leki moczopędne nieoszczędzające potasu; Racekadotryl; Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). *Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia*: Kolchicyna; Kolestypol; Doustne środki antykoncepcyjne; Glptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); Leki działające sympatykomimetycznie; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające; Sole złota; Leki przeciwnadciśnieniowe; Leki rozszerzające naczynia krwionośne. **WPLYW NA CIĄŻE I LAKTACJE*:** Evasocor jest przeciwwskazany podczas ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży. **WPLYW NA ZDOLNOŚĆ* WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** u niektórych pacjentów mogą wystąpić inne reakcje związane z wahaniem ciśnienia tętniczego. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po oddzielnym podaniu atorwastatyny i perypdorylu to: zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, hiperglikemia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenie widzenia, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie tętnicze, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wysypka, świąd, obrzęk stawów, ból kończyny, ból stawów, skurcze mięśni, ból mięśni, ból pleców, astenia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi. Podczas leczenia atorwastatyną i perypdorylem lub terapii tymi lekami stosowanymi oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów, oraz według następujących częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); rzadko (≥1/1 000 do <1/100); bardzo rzadko (<1/100 000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Atorwastatyna:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: Często: Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: Rzadko: małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego*: Często: nadwrażliwość. Bardzo rzadko: anafilaksja. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Często: hiperglikemia. Niezbyt często: hipoglikemia, jadłowstręt. *Zaburzenia psychiczne*: Niezbyt często: bezsenność, koszmary senne. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: bóle głowy. Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenie smaku, niedoczulica, niepamięć, parestezje. Rzadko: neuropatia obwodowa. *Zaburzenia oka*: Niezbyt często: zamazane widzenie. Rzadko: Zaburzenie widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Niezbyt często: szum uszny. Bardzo rzadko: Utrata słuchu. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: nudności, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, zapalenie trzustki, odbijanie się, wzdęcie z oddawaniem wiatrów. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Niezbyt często: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. Rzadko: cholestaza. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, łysienie. Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, Rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej*: Często: skurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: zaburzenie czynności nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Niezbyt często: zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy, gorączka. *Badania diagnostyczne*: Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi. Niezbyt często: Zwiększenie masy ciała, Obecność krwinek białych w moczu. **Perypdoryl:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: Bardzo rzadko: Zapalenie śluzówki nosa *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość hemolityczna związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PDH). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiponatremia*, Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia*. *Zaburzenia psychiczne*: Niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu. Bardzo rzadko: Stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność*, omdlenie*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobne wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka *Zaburzenia oka*: Często: Zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Często: szum uszny. *Zaburzenia serca*: Niezbyt często: palpitacje*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe*: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych* Częstość nieznana: Objaw Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Rzadko: nasilenie łuszczycy*. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej*: Często: skurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: zaburzenie czynności nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Niezbyt często: zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy, gorączka*. *Badania diagnostyczne*: Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*: niezbyt często: upadki*. **Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.**Zawyczaj spójne z wystąpieniem cholestazy.* Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.

11 mm. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA: NOLIPREL FORTE:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, stosowanie leku wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu. **NOLIPREL Bi-FORTE:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia za pomocą peryndoprylu i indapamidu podawanych w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w leku NOLIPREL Bi-FORTE. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: **NOLIPREL:** Zazwyczaj jedna tabletka powlekana produktu Nolipriel raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. Jeżeli nie uzyska się kontroli nad ciśnieniem krwi po jednym miesiącu leczenia, dawkę można podwoić. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Leczenie należy rozpocząć od zwykłej dawki, jednej tabletki raz na dobę. *Zaburzenie czynności nerek:* W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki jednej z substancji czynnych preparatu złożonego. U pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu. *Zaburzenie czynności wątroby:* W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu z argininą oraz indapamidu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie należy stosować produktu leczniczego Nolipril u dzieci oraz młodzieży. **NOLIPREL FORTE:** Jedna tabletka powlekana produktu Nolipriel Forte raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników preparatu. Produkt Nolipriel Forte należy stosować, gdy ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Nolipriel (jeżeli dotyczy). Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem Nolipriel Forte. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Leczenie należy rozpocząć w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek. *Zaburzenie czynności nerek:* W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie preparatu jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki jednej z substancji czynnych preparatu złożonego. U pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu. *Zaburzenie czynności wątroby:* W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, modyfikacja dawki nie jest wymagana. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu z argininą oraz indapamidu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie należy stosować produktu leczniczego Nolipril Forte u dzieci oraz młodzieży. **NOLIPREL Bi-FORTE:** Jedna tabletka Nolipril Bi-Forte na dobę jako pojedyncza dawka, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. *Pacjenci w podeszłym wieku:* U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu musi być skorygowane według wieku, masy ciała i płci. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć, jeśli czynność nerek jest prawidłowa oraz po wzięciu pod uwagę reakcji na ciśnienie krwi. *Zaburzenie czynności nerek:* W ciężkiej i umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min), leczenie jest przeciwwskazane. Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu. *Zaburzenie czynności wątroby:* W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nolipril Bi-Forte u dzieci oraz młodzieży. Sposób podawania: Podanie doustne. **PRZECIWWSKAZANIA: NOLIPREL; NOLIPREL FORTE; NOLIPREL Bi-FORTE:** ***Zwiększone z peryndoprylem:*** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek inhibitor ACE; obrzęk naczyniowy (obrzęk Quinckego) związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE; wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczyniorurkowy; drugi i trzeci trymestr ciąży; jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²) jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan; pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym; znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. ***Zwiększone z indapamidem:*** nadwrażliwość na substancję czynną lub inne sulfonamidy; encefalopatia wątrobowa; ciężkie zaburzenie czynności wątroby; hipokaliemia; ogólną zasadą jest niekojarzenie produktu z lekami nie-przeciwarytmicznymi powodującymi *torsade de pointes*. **Nolipril; Nolipril Forte:** ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); **Nolipril Bi-Forte:** ciężkie i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min); ***Zwiększone z produktem NOLIPREL; NOLIPREL FORTE; NOLIPREL Bi-FORTE:*** nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą. Z powodu braku właściwych danych dotyczących leczenia, leku nie należy stosować u pacjentów poddawanych dializie; u pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** *Ostrzeżenia specjalne* **NOLIPREL**: *Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu* Dla produktu złożonego o małej dawce Nolipriel nie wykazano istotnego zmniejszenia objawów niepożądanych w porównaniu z najmniejszymi zarejestrowanymi dawkami każdej z substancji czynnych osobno, z wyjątkiem hipokaliemii. Jeśli pacjent jest narażony na dwa leki przeciwnadciśnieniowe dotychczas nie stosowane, nie można wykluczyć zwiększonej częstości reakcji idiosyncrazji. Aby zminimalizować ryzyko, pacjent powinien być pod ścisłą opieką medyczną. **NOLIPREL, NOLIPREL FORTE, NOLIPREL Bi-FORTE:** *Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu: Lit:* Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i połączenia peryndoprylu z indapamidem. *Związane z peryndoprylem: Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, antagonisty receptora angiotensyny II lub aliskirenu u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą lub niewydolnością nerek oraz u pacjentów z ryzykiem zaburzeń hemodynamicznych. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest konieczne, powinno być przeprowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty i poddawane częstym, bliskim zabiegom monitorowania stężenia elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ścisle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Leki oszczędzające potas: preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:* Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas. *Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii lub agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników powodujących powikłania, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, u których stosuje się leczenie lekiem immunosupresyjnym, leczenie allopurynolem lub prokainamidem, lub u których występują połączone czynniki powodujące powikłania, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną terapię antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. *Nadwrażliwość/obrzęk naczyniorurkowy:* Rzadko zgłaszano obrzęk naczyniorurkowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem. Może to wystąpić w jakimkolwiek okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednie monitorowanie, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, skutki zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczyniorurkowy krtani może zakończyć się zgonem. Obrzęk języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórnie adrenalinę 1:1 000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) udrożnić drogi oddechowe. U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstości występowania obrzęku naczyniorurkowego w porównaniu do pacjentów innych ras. U pacjentów z obrzękiem naczyniorurkowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczyniorurkowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rzadko donoszono o obrzęku naczyniorurkowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczyniorurkowego twarzy a aktywność C_1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczyniorurkowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografii komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczyniorurkowego jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów, zgłaszających ból brzucha. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczyniorurkowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczyniorurkowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (np. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczyniorurkowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów blonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL:* Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) u osób z ciężkim sercem dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych uniknęło przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. *Pacjenci hemodializowani:* U pacjentów poddawanych dializowanych z użyciem membran *high-flux* (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innych typów membran do dializy lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych. *Pierwotny aldosteronizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Ciąża:* Stosowania inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać, i, jeśli właściwe, rozpocząć alternatywną terapię. *Związane z indapamidem: Encefalopatia wątrobowa:* W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi. *Nadwrażliwość na światło:* Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA. *Zalecane środki ostrożności: Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu: Niewydolność nerek:* W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo mniejszą dawką lub tylko jednym za składników. U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny, po 2 tygodniach leczenia a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą zasadniczą nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej. W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej, lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania preparatu. *Niedociśnienie tętnicze i niedobory oraz elektrolitów:* Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w obecności występującego wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie przeprowadzać badanie objawów klinicznych niedoborów wody i elektrolitów, które mogą się pojawić w przypadku wspólistniejących wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ustabilizowaniu się dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników. *Stężenie potasu:* Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. *Substancje pomocnicze:* Produkt Nolipril Forte nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. *Związane z peryndoprylem: Kaszel:* U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorami ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji. *Dzieci i młodzież:* Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu u dzieci i młodzieży. *Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoborów wody i elektrolitów itp.).* Wyraźna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty soli i wody (ścisła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów o początkowo niskim ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. Pacjenci w podeszłym wieku: Przy rozpoczęciu leczenia należy ocenić stężenie potasu i kreatyniny w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego. W przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia tętniczego, należy wyrównać niedobory przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Nie mniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa. Jeżeli Nolipril Forte został przepisany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocznać w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia. Leczenie produktem Nolipril Bi-Forte nie jest odpowiednie dla pacjentów z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu mniejszą dawką niż tą, którą zawiera produkt Nolipril Bi-Forte. *Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca:* U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β-adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku β-adrenolitycznego. *Pacjenci z cukrzycą:* U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE. *Różnice etniczne:* Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę peryndopryl jest widocznie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza. *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:* Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. *Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:* Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. *Zaburzenia czynności wątroby:* Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE , u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. *Hiperkaliemia:* U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amiloryd), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, jak również innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol, inne inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy ≥3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus; trimetoprim). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia potasu. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami kończące się zgonem arytmie. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zalecа się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. *Związane z indapamidem: Równowaga wodno-elektrolitowa: Stężenie sodu:* Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia a następnie w regularnych odstępach czasu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby. Leczenie każdym lekiem moczopędnym może powodować hiponatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatremia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie. *Stężenie potasu:* Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z łagodzeniem lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oraz z wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór. *Stężenie wapnia:* Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc. *Stężenie glukozy we krwi:* Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. *Kwas moczowy:* U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej. *Czynność nerek a leki moczopędne:* Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych). W przypadku osób w podeszłym wieku stężenia kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta: Cl_{kr} = (140 - wiek) x masa ciała/0,814 x stężenie kreatyniny w osoczu, przy czym: wiek wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l. Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; dla kobiet należy go dostosować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85. Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowaną przez lek moczopędny na początku leczenia, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek. *Sportowcy:* Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antydopingowego. *Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta:* Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosyncrazji powodującą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie. **INTERAKCJE*:** Przeciwwskazanie: Aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. Nie zalecane: aliskiren u innych pacjentów, lit, leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II, Estramustyna; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol).. Szczególna ostrożność: baklofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym aspiryna≥3 g/dobę), leki przeciwukrzycowe, leki powodujące *torsade de pointes*, leki zmniejszające stężenie potasu, leki moczopędne nieoszczędzające potasu, glikozydy naparstnicy, allopurynol, leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton), Racekadotryl, Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) i allopurynol.. Ostrożność: leki przecwidepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne, leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne, allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid lub tetrakozaktyd, leki znieczulające, glityny, leki działające sympatykomimetycznie, sole złota, metformina, środki kontrastujące zawierające jod; sole wapnia, cyklosporyna, takrolimus. **WPŁYW PLODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*: Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży. Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) występuje u 2% pacjentów leczonych produktem Nolipril, u 4% pacjentów leczonych produktem Nolipril Forte i u 6% pacjentów leczonych produktem Nolipril Bi-Forte. Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to: Po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia. Po podaniu indapamidu: reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypki plamkowo- grudkowych. Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano według następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych. **Peryndopryl:** Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiperglikemia przemijająca po przerwaniu leczenia*, hiponatremia*. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: zaburzenia nastroju (w tym lęk), zaburzenia snu. Bardzo rzadko: stan splątania. Zaburzenia układu nerwowego: Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty

rzadko:. Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi. *Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym perynoprylem. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE***: Preparat złożony z perynoprylu z argininą - inhibitora konwertazy angiotensyny i indapamidu - chlorosulfamoilowego leku moczopędnego. Wywołuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej lub stojącej. **OPAKOWANIE*:** 30 tabletek powlekanych NOLIPREL / NOLIPREL FORTE / NOLIPREL Bi-FORTE. **NOLIPREL: Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francja. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia nr: 12984. NOLIPREL Bi-FORTE: Podmiot odpowiedzialny : Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex, Francja. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia nr: 15557.** Produkty lecznicze wydawane na receptę. Cena urzędowa detaliczna dla Nolipirel Forte wynosi 26,75 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta wynosi 24,12 PLN. Cena urzędowa detaliczna dla Nolipirel Bi-forte wynosi 41,04 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta wynosi 35,77 PLN. Poziom odpłatności dla pacjenta R (ryczałt). Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzącego w życie 1 marca 2020r. Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (07.2019).

Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Preterium 5 mg tabletki powlekane. **SKŁAD, POSTAĆ*:** Jedna tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu z argininą. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Jasnozielona, podłużna tabletka powlekana z oznakowaniem ⚠ z jednej strony i z rowkiem ułatwiającym dzielenie po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Preterium 10 mg tabletki powlekane. SKŁAD, POSTAĆ*:** Jedna tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu, co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Zielona, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z oznakowaniem ⚠ z jednej strony i ⚠ z drugiej strony. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Preterium 5 mg:** nadciśnienie tętnicze, objawowa niewydolność serca, stabilna choroba wieńcowa w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercа i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Preterium 5 mg, Preterium 10 mg. Dawka powinna być ustalona indywidualnie w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze:* Preterium 5 mg i Preterium 10 mg można stosować w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg, podawane raz na dobę, rano. U pacjentów z dużą aktywnością układu renina - angiotensyna - aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, dekompensacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. Należy wtedy rozpoczynać leczenie w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, a zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg. Po miesiącu leczenia można zwiększyć dawkę do 10 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; częściej dotyczy to pacjentów równocześnie leczonych lekami moczopędnymi. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność, gdyż mogą wystąpować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Jeśli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi powinno zostać przerwane 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie jest możliwe przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg. Należy systematycznie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Kolejna dawka powinna być dostosowana do reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć leczenie za pomocą leków moczopędnych. U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, która następnie może być zwiększona po miesiącu leczenia do 5 mg, a jeśli jest to konieczne do 10 mg, w zależności od czynności nerek. *Objawowa niewydolność serca:* Zaleca się, aby perynoprylan Preterium 5 mg do leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i/(lub) preparatami naparstnicy i(lub) beta-adrenolitykami odbywało się w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 2,5 mg przyjmowanej rano. Jeśli dawka ta jest tolerowana, po 2 tygodniach może zostać zwiększona do 5 mg, stosowanych raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością serca i należących do grup dużego ryzyka (pacjenci z niewydolnością nerek oraz tendencją do zaburzeń elektrolitowych, leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) preparatami rozszerzającymi naczynia), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą medyczną. Pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego 1.: pacjenci z zaburzoną gospodarką elektrolitową z (lub) bez hiponatremii, odwodnieni lub intensywnie leczeni lekami moczopędnymi, powinni mieć wyrównane te zaburzenia, jeśli jest to możliwe przed rozpoczęciem leczenia. Ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy powinno być uważnie kontrolowane zarówno na początku jak i w trakcie leczenia. *Stabilna choroba wieńcowa:* Lek należy początkowo przyjmować w dawce 5 mg raz na dobę, przed dwa tygodnie, następnie dawkę należy zwiększyć do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 5 mg była dobrze tolerowana. Pacjenci w wieku podeszłym powinni przyjmować lek w dawce 2,5 mg raz na dobę, przez tydzień, następnie w dawce 5 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Następnie dawkę zwiększa się do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek. Dawkę należy zwiększyć jedynie wtedy, gdy poprzednia mniejsza dawka była dobrze tolerowana. **Szczególne grupy pacjentów:** *Pacjenci niewydolnościowi nerek:* U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować na podstawie wartości klirensu kreatyniny: Cl_{kr} ≥ 60 ml/min - 5 mg na dobę; 30< Cl_{kr} <60 ml/min - 2,5 mg na dobę; 15< Cl_{kr} <30 ml/min - 2,5 mg, co drugi dzień; pacjenci dializowani Cl_{kr} < 15 ml/min - 2,5 mg w dniu dializy (klirens perynoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min Pacjentom hemodializowanym dawkę należy podać po dializie). *Pacjenci niewydolnościowi wątroby:* nie ma konieczności modyfikacji dawki. *Dzieci i młodzież:* Nie została ustalona skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży. Stosowanie nie jest zalecane. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg raz na dobę, rano, przed posiłkiem. **PRZECIWWSKAZANIA:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE; obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE; jednoczesne stosowanie produktu Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m2); wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; drugi i trzeci trymestr ciąży; jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan; pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym; znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** *Stabilna choroba wieńcowa:* W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia perynoprylem, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka przed kontynuacją leczenia. *Nieodciśnieniowe tętnice:* Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, u tak bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg. *Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) zastawki mitralnej/ kardiomiopatia przerostowa:* Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE produkt Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej. *Zaburzenia czynności nerek:* W niektórych przypadkach niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa perynoprylu powinna być dostosowana do klirensu kreatyniny u danego pacjenta, a następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek. U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg. U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby nerek wynikowo obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy produkt Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) produktem Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg. *Pacjenci poddawani hemodializie:* U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup. *Transplantacja nerki:* Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg u pacjentów z niedawno wykonaną transplantacją nerki. *Nodciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszenie czynności nerek może zwiększać z jednej niewielkim zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. *Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy:* Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym produkt Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W rzadkich przypadkach występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym produkt Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtań może być śmiertelny. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów), u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a poziomy C1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszającymi ból brzucha. Jednoczesne stosowanie perynoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan 36 godzin od podania ostatniej dawki perynoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia perynoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych perynoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. *Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus):* U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk drogi oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL:* Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez zastosowanie odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL. *Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu. *Zaburzenia czynności wątroby:* Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. *Neutropenia/agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość:* Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Perynoprylu prominent być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenową kręczycą, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich infekcji, które w niektórych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka). *Grupy etniczne:* Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, perynoprynl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza częściej występującej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. *Kaszel:* U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu. *Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie:* U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt Preterium 5 mg/ Preterium 10 mg może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. *Hiperkalemia:* U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym perynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. U niektórych pacjentów wystąpiła hiperkalemia: to: nerkowej niewydolności nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzycę, współistniejące zdarzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja serca, hiperkalemia u pacjentów z cukrzycą, jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ścisle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Pierwotny aldosteronizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Ciąża:* Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Dopóki nie ucina się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża została rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię. *Substancje pomocnicze:* Ze względu na zawartość laktozy w produkcie, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub z niedoborem laktazy typu Lapp nie powinni stosować tego produktu leczniczego. **INTERAKCJE*: Przeciwwskazane**: Aliskiren (u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek); Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. **Niezalecane**: Aliskiren (u innych pacjentów); Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II; Estramustyna; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol); Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu; Lit. **Szczególna ostrożność**: Leki przeciwwskazywane (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Balofen; Leki moczopędne nieoszczędzające potasu; Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton). Niesterioidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę; Racekadotryl, Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). **Pewna ostrożność**: Leki przeciwadrenalinowe i rozszerzające naczynia krwionośne, Gliptyny; Leki działające sympatykomimetycznie, Sole złota, Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające. **Leki wywołujące hiperkalemię:** Aliskiren: Sole potasu; Leki moczopędne oszczędzające potas; Inhibitory ACE; Antagoniści receptora angiotensyny II, Niesteroidowe leki przeciwzapalne: Heparyny, Leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus; Trimetoprym. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** produkt nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa perynoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE: najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu perynoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurczę mięśni i osłabienie. Wykaz działań niepożądanych: Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu na rynek perynoprylu obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następujących częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥1/100, <1/10); nieczęsty często (≥1/1 000, <1/100); rzadko (≥1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Nieczęsty często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Nieczęsty często: hipoglikemia*, hiperglikemia przemijająca po przerwaniu leczenia*, hiponatremia*. Zaburzenia psychiczne: Nieczęsty często: zaburzenia nastroju, zaburzenia snu. Zaburzenia układu nerwowego: Często: ból głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje. Nieczęsty często: senność*, omdlenie*. Bardzo rzadko: splątanie. Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia. Zaburzenia ucha i błędnika: Często: szum uszny. Zaburzenia serca: Nieczęsty często: kolatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa i zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Zaburzenia naczyniowe: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym*. Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Częstość nieznana: Zespół Raynauda. Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: kaszel, duszność. Nieczęsty często: skurcz oskrzeli, kichanie*, nieżyt nosa: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia. Nieczęsty często: suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Nieczęsty często: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka, świąd. Nieczęsty często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Rzadko: Nasilenie łuszczycy. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączna: Często: kurcze mięśni. Nieczęsty często: ból stawów*, ból mięśni*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Nieczęsty często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Nieczęsty często: impotencja. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: astenia. Nieczęsty często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy*, gorączka*. Badania diagnostyczne: Nieczęsty często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: nieczęsty często: upadki*. * Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym perynoprylem. Badania kliniczne: W okresie randomizacyjnym badania EUROPA, zbierano dane dotyczący tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z6122 pacjentów otrzymujących perynoprynl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych perynoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej perynoprynl, więcej pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n= 129). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE***: Perynoprynl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensyny - ACE). Enzym konwertujący, czy też kinaza, jest egzopeptydazą, która umożliwia przekształcanie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych hektapeptydów. Perynoprynl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, a także zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego. **OPAKOWANIE*:** 30 tabletek powlekanych Preterium

wymiotY, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobą naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawianie leku, za pomocą poszczególnych składników. Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Prestilol. Terapia beta-adrenolitykiem musi być kontynuowana. Należy rozpocząć odpowiednie monitorowanie pacjenta i prowadzić je aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może spowodować zagrożenie życia. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego; objawy ustępowały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). Niewydolność wątroby: Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Rasa: Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. Kaszel: Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE. Hiperkaliemia: U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol – zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie z litem: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem. Jednoczesne stosowanie z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas. Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, lekami przeciwwymiotnymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwwymiotnymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi. Przerwanie leczenia: Należy uniknąć nagłego przerwania terapii za pomocą beta-adrenolityku, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, za pomocą poszczególnych składników, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze. Bradykardia: Jeśli, podczas leczenia, częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń na minutę i u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę produktu Prestilol za pomocą poszczególnych składników, stosując odpowiednią dawkę bisoprololu. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia: Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia. Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa: Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa. Dławica Prinzmetala: Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę oraz czas trwania napadów bólu dławicowego u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Stosowanie selektywnych beta1-adrenolityków jest możliwe w łagodnych postaciach choroby, pod warunkiem, że są podane z lekami rozkurczającymi naczynia. Zaburzenie czynności nerek: W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową produktu Prestilol należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek. U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jednej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia. U niektórych pacjentów bez upredniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) peryndoprylem. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Przeszczepienie nerki: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z argininą u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Pacjenci poddawani hemodializie: U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (*high flux*) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL: Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL. Reakcje profilaktyczne podczas leczenia odczulającego: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów inne leki powodujące uwalnianie mediatorów komórek tucznych nie odstawiano inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje te nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może nasilać wrażliwość pacjenta na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze powoduje oczekiwane działanie terapeutyczne. Neutropenia/ agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość: Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które w pewnych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli u takich pacjentów stosuje się peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych; pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych): W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy, gdy u pacjentów z astmą stosuje się beta-adrenolityki, może dochodzić do zwiększenia oporu dróg oddechowych, z tego względu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta2. Pacjenci z cukrzycą: Należy zachować ostrożność, gdy Prestilol stosuje się u pacjentów z cukrzycą z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii. Ścisła głodówka: Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą głodówkę. Zarostowa choroba tętnic obwodowych: Beta-adrenolityki mogą nasilać objawy, zwłaszcza na początku terapii. Znieczulenie ogólne: U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość występania arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji oraz intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołooperacyjnym. Anesteziolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli jest potrzeba odstawienia beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem. U pacjentów poddanych rozległemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu za pomocą środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego i gdy rozważa się ten mechanizm, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów. Łuszczyca: Beta-adrenolityki należy podawać pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka. Guz chromochłonny nadnerczy: U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzewanym guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa. Nadczynność tarczycy: W czasie leczenia bisoprololem mogą być maskowane objawy nadczynności tarczycy. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. Ciąża: Dopóki nie uzna się kontynuowania terapii inhibitorem ACE za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa, dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inną terapię. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. Niewydolność serca: Nie ma doświadczenia terapeutycznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca u pacjentów z następującymi chorobami i stanami: cukrzyca insulinozależna (typu I); ciężkie zaburzenie czynności nerek; ciężkie zaburzenie czynności wątroby; kardiomiopatia restrykcyjna; wrodzona wada serca; hemodynamicznie istotna wada zastawek; zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy. **INTERAKCJE*:** *Przeciwwskazane:* Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek. Pozasustrojowe metody leczenia. Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. *Nie zalecane:* Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna). Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dizopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon). Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu. Aliskiren i antagoniści receptora angiotensyny II. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu. Lit. Racekadotryl, inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). *Szczególna ostrożność:* Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące). Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ze 3 g/dobę. Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne. Leki sympatykomimetyczne. Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina. Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron). Leki parasympatykomimetyczne. Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry). Glikozydy napastnicy. Baklofen. Leki moczopędne nieoszczędzające potasu. Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton). *Jednoczesne stosowanie leków wymagające rozważenia:* Meflochina. Inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B). Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna), Sole złota. **WPŁYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** Nie zaleca się stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Stosowanie jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** U niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, osłabienie i zmęczenie. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zaburzenie smaku, niestrawność, wysypka, świąd, bolesne skurcze mięśni i osłabienie. Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub peryndoprylu, stosowanych oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie z następującymi częstościami występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Bisoprolol:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zaburzenie snu, depresja. Rzadko: koszmary senne, omamy. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**, ból głowy. Rzadko: omdlenie. *Zaburzenia oka:* Rzadko: Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek). Bardzo rzadko: Zapalenie spojówek. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Rzadko: zaburzenia słuchu. *Zaburzenia serca:* Bardzo często: bradykardia. Często: nasilenie niewydolności serca. Niezbyt często: Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Uczucie zimna lub drętwienia w kończynach. Niezbyt często: Niedociśnienie ortostatyczne. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Niezbyt często:* skurcz oskrzeli. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Rzadko: Zapalenie wątroby cytolitycznie lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Rzadko: Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka). *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Niezbyt często: bolesne skurcze mięśni, osłabienie mięśni. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Rzadko: zaburzenia potencji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Często: osłabienie zmęczenie. *Badania diagnostyczne:* Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie stężenia triglicerydów. **Peryndopryl:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, leukopenia Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Niezbyt często: hipoglikemia*, hiponatremia*, hiperkaliemia, ustępująca po przerwaniu leczenia*. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zaburzenia nastroju, zaburzenia snu. Bardzo rzadko: Splątanie *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia), Ból głowy**, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność*, omdlenie*. Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka. *Zaburzenia oka:* Często: Zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Niezbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Częstość nieznana: Objaw Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolitycznie lub cholestatyczne *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: wysypka, osutka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się*. Rzadko: nasilenie łuszczycy*. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: bolesne skurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: Niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: Zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Często: osłabienie. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, ze samopoczucie*, obrzęki obwodowe, gorączka*. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. Bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:* niezbyt często: upadki*. • Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. ** Objawy te występowały zwłaszcza na początku leczenia. Są one zwykle łagodne i często przemijają w ciągu 1-2 tygodni. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*: Bisoprolol jest wysoce wybiórczym receptorem beta1-adrenergicznym bez istotnej wewnętrznej działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). OPAKOWANIE*: 30 tabletek 5mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg. Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francja. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia: Prestilol 5mg + 5 mg: 22888, 5 mg + 10 mg: 22889, 10 mg + 5 mg: 22890, 10 mg + 10 mg: 22891. *Produkty lecznicze wydawane na recepte.* Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel: (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (07.2019) ***Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

Tertens-AM SKŁAD, POSTAĆ: ***1,5 mg + 5 mg:*** Jedna tabletka zawiera 1,5 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny). Biała, okrągła, powlekana, dwuwarstwowa tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu o średnicy 9 mm, z wytłoczonym znakiem ⚖ po jednej stronie. ***1,5 mg + 10 mg:*** Jedna tabletka zawiera 1,5 mg indapamidu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny). Różowa, okrągła, powlekana, dwuwarstwowa tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu o średnicy 9 mm, z wytłoczonym znakiem ⚖ po jednej stronie.Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 104,5 mg laktozy jednowodnej. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Produkt Tertens-AM jest wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** ***Dawkowanie:*** Jedna tabletka na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce, najlepiej rano; tabletkę należy połknąć w całości, bez rozgryzania, popijając wodą. Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczynania leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie określić dawkę poszczególnych substancji czynnych. *Dzieci i młodzież:* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tertens-AM u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych. *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, dostosowanie dawki nie jest konieczne. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Tertens-AM w zależności od czynności nerek. *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zalecenia dotyczące dawkowania amlodypiny nie zostały ustalone, z tego powodu należy ostrożnie określić dawkę oraz rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania. ***Sposób podawania:*** Podanie doustne. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby; hipokaliemia; laktacja; ciężkie niedociśnienie tętnicze; wstrząs, w tym wstrząs kardiogenny; zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia); hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** ***Specjalne ostrzeżenia:*** *Encefalopatia wątrobowa:* Jeśli czynność wątroby jest zaburzona, tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową, zwłaszcza w przypadku

zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. *Czynność nerek:* Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/l, tj. 220 mikromol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy zweryfikować uwzględniając wiek, masę ciała oraz płeć. Hipowolemia, wtórna do utraty wody i soli, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie ulega dializie. Wpływ preparatu złożonego Tertens-AM na zaburzenie czynności nerek nie był badany. W zaburzeniu czynności nerek dawki produktu Tertens-AM powinny być takie, jak w przypadku podawania oddzielnie poszczególnych składników. *Kwas moczowy:* Ze względu na zawartość indapamidu, u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi istnieje zwiększone ryzyko napadów dny moczanowej. *Zaburzenie czynności wątroby:* Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania i zachować ostrożność zarówno na początku leczenia jak i podczas zwiększania dawki. Działanie preparatu złożonego Tertens-AM nie było badane w zaburzeniu czynności wątroby. Biorąc pod uwagę wpływ indapamidu i amlodypiny, produkt Tertens-AM jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Tertens-AM w zależności od czynności nerek. *Substancje pomocnicze:* Produktu Tertens-AM nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. **INTERAKCJE*:** Niezalecane: lit, dantrolen (wlew), grejpfruty lub sok grejpfrutowy. Ostrożność: leki indukujące torsade de pointes, nisteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnie), w tym selektywne inhibitory COX-2, duże dawki kwasu salicylowego (≥ 3 g na dobę), inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), inne leki powodujące hipokaliemię, glikozydy naparstnicy, baklofen, allopurynol, inhibitory CYP3A4, induktory CYP3A4, symwastatyna. Wymagające rozważenia: leki moczopędne oszczędzające potas, metformina, środki cieniujące zawierające jod, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, wapń (sole wapnia), cyklosporyna, takrolimus, kortykosteroidy i tetrakozaktyd (stosowane ogólnie), inne produkty lecznicze o właściwościach przeciwkadrzeniowych. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** Nie zaleca się stosowania produktu Tertens-AM podczas ciąży. Tertens-AM jest przeciwwskazany podczas laktacji. **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** Może ulec osłabieniu w związku z obniżeniem ciśnienia tętniczego lub w przypadku zawrotów głowy, bólów głowy, zmęczenia lub nudności. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas oddzielnego stosowania indapamidu i amlodypiny to: hipokaliemia, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, wysypka plamkowo-grudkowa, obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni, obrzęk, zmęczenie i astenia. Podczas leczenia indapamidem i amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Indapamid:** *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Często: hipokaliemia (Podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l). Bardzo rzadko: hyperkalcemia. Częstość nieznana: Hiponatremia z hipowolemią*. Zaburzenia układu nerwowego:* Rzadko: bóle głowy, paresteze. Częstość nieznana: omdlenie, możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby. *Zaburzenia oka:* Częstość nieznana: krótkowzroczność, zamazane widzenie, osłabienie widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Rzadko: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. *Zaburzenia serca:* Bardzo rzadko: arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), Częstość nieznana: torsade de pointes (potencjalnie zakończone zgonem). *Zaburzenia naczyniowe:* Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Niezbyt często: wymioty. Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby. Częstość nieznana: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: wysypka plamkowo-grudkowa. Niezbyt często: plamica. Bardzo rzadko: obrzęk naczyniorucho, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów istniejącego wcześniej tocznia rumieniowatego uogólnionego. Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów istniejącej wcześniej mięśniowej dystrofii Duchenne'a. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Bardzo rzadko: niewydolność nerek. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Rzadko: zmęczenie. *Badania diagnostyczne:* Częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi podczas leczenia: zastosowanie tych leków moczopędnych musi być bardzo ostrożnie rozważone u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą. **Amlodypina:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Bardzo rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Bardzo rzadko: hiperglikemia. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. Rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często (zwłaszcza na początku leczenia): senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy. Niezbyt często: omdlenie, drżenia, zaburzenia smaku, omdlenie, nieduczulica, paresteze. Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy). Częstość nieznana: *Zaburzenia oka:* Częstość nieznana widzenia, podwójne widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Niezbyt często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Często: kołatanie serca. Niezbyt często arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków): Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: zaczerwienienie twarzy. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze. Bardzo rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często:* duszność, zapalenie śluzówki nosa. Niezbyt często: kaszel. *Zaburzenia żołądka i jelit: Często:* ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie. Niezbyt często: wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**, *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Niezbyt często: łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka. Bardzo rzadko: obrzęk naczyniorucho, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczające, obrzęk Quincke'go, uczulenie na światło. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. Bardzo rzadko: niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia erekcji, ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często:* obrzęk. Często: zmęczenie, astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. Bardzo rzadko**: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. **odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania i stopień nasilenia są niewielkie. ** w większości przypadków jako konsekwencja cholestazy.* Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl; Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDAWKOWANIE*:**. **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:** Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Indapamid nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów i węglowodanów. Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonista jonów wapnia) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. **OPAKOWANIE*:** 30 tabletek Tertens-AM 1,5mg+5mg, 30 tabletek Tertens-AM 1,5mg+10mg. Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot; 92284 Suresnes cedex, Francja. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia:Tertens-AM, 1,5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr R/1558. Tertens-AM, 1,5 mg + 10 mg: Pozwolenie nr R/1558.** *Produkt leczniczy wydawany na receptę.* Cena urzędowa detaliczna wynosi odpowiednio: 14,23 PLN dla Tertens-AM 1,5/5 mg i 15,36 PLN dla Tertens-AM 1,5/10 mg. Poziom opłatności dla pacjenta 30%. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta: 9,26 PLN dla Tertens-AM 1,5/5 mg i 10,39 PLN dla Tertens-AM 1,5/10 mg. Poziom opłatności dla pacjenta 30%. Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzącego w życie 1 marca 2020r. **Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (1.11.2017) ***Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego***

TERTENSIP® SR *(Indapamidum)*, tabletki powlekane o powolnym uwalnianiu, 1,5 mg. **SKŁAD*:** substancja czynna: indapamid, 1,5 mg Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 124,5 mg laktozy jednowodnej. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Nadciśnienie tętnicze samoistne. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Do stosowania doustnego. 1 tabletkę na dobę, najlepiej rano, połknąć w całości popijając wodą. Tabletki nie należy żuć. W większych dawkach indapamid nie wykazuje silniejszego działania przeciwnadciśnieniowego, natomiast występuje nasilone działanie saluretyczne. *Niewydolność nerek:* W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie preparatu jest przeciwwskazane. Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu. *Pacjenci w podeszłym wieku:* U osób w podeszłym wieku stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć. U pacjentów w podeszłym wieku można stosować preparat Tertensif SR, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie preparatu jest przeciwwskazane. *Dzieci i młodzież:* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tertensif SR u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na indapamid, inne sulfonamidy lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka niewydolność nerek. Encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Hipokaliemia. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** ***Ostrzeżenia specjalne:*** W przypadku zaburzenia czynności wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów mogą powodować encefalopatię wątrobową, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Stosowanie tych leków moczopędnych należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej. *Nadwrażliwość na światło:* Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem leków moczopędnych tiazydowych oraz leków o podobnym działaniu. Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA. *Substancje pomocnicze:* Ze względu na zawartość laktozy w preparacie, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem laktazy (typu Lapp) nie powinni stosować tego preparatu. ***Środki ostrożności dotyczące stosowania:*** **Równowaga wodno-elektrolitowa:** *Stężenie sodu w osoczu:* Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Zmniejszenie stężenia sodu może być w początkowym okresie bezobjawowe, dlatego też konieczna jest jego regularna kontrola, częstsza u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z marskością wątroby. *Stężenie potasu w osoczu:* Utrata potasu z hipokaliemią stanowi duże ryzyko związane ze stosowaniem leków moczopędnych tiazydowych i leków o podobnym działaniu. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii (<3,4 mmol/l), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą naczyń wieńcowych i niewydolnością serca. W takiej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność produktów zawierających glikozydy naparstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca. W grupie ryzyka znajdują się także pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak i bradykardia, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie do potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu *torsades de pointes*. Częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich przedstawionych powyżej sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia. W przypadku stwierdzenia hipokaliemii konieczne jest uzupełnienie potasu. *Stężenie wapnia w osoczu:* Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać leczenie powyższymi lekami przed przeprowadzeniem badania oceniającego czynność przytarczyc. **Stężenie glukozy we krwi:** Monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest ważne u osób chorych na cukrzycę, szczególnie jeśli współistnieje hipokaliemia. **Kwas moczowy**: U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększania częstości napadów dny. **Czynność nerek a leki moczopędne:** Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/dl, tj. 220 mmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała. Hipowolemia, wtórna do utraty wody i soli, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek. **Sportowcy**: W przypadku sportowców należy wziąć pod uwagę fakt, że substancja czynna zawarta w preparacie może powodować dodatni wynik testu antydopingowego. Nie zaleca się stosowania leku u dzieci. **INTERAKCJE*:** Niezalecane: lit. Szczególna ostrożność: leki indukujące *torsade de pointes*, nisteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnie), w tym selektywne inhibitory COX-2, duże dawki kwasu salicylowego (≥3 g/dobę) u pacjentów odwodnionych, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), inne leki powodujące hipokaliemię, baklofen, glikozydy naparstnicy. Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności: allopurynol. Należy rozważyć jednoczesne stosowanie: leki moczopędne oszczędzające potas, metformina, środki cieniujące zawierające jod, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, wapń (sole wapnia), cyklosporyna, takrolimus, kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowane ogólnie). **WPŁYW NA CIĄŻĘ, PŁODNOŚĆ I LAKTACJĘ*:** należy unikać stosowania u kobiet w ciąży. Nigdy nie należy stosować w celu leczenia fizjologicznych obrzęków, występujących w czasie ciąży. Karmienie piersią nie jest zalecane. **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** mogą wystąpić różne objawy związane ze zmniejszeniem ciśnienia krwi. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych, zwłaszcza u osób z astmą i u osób skłonnych do reakcji astmatycznych, grudkowo-plamiste wysypki. *Niezbyt często:* plamica. *Bardzo rzadko:* obrzęk naczyniorucho (i ułki) pokrzywka, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. *Nieznana:* możliwość nasilenia objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego. Odnotowano przypadki nadwrażliwości na światło. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo rzadko:* hiperkalcemia. *Nieznana częstość:* utratę potasu z hipokaliemią o szczególnie ciężkim przebiegu obserwowano zwłaszcza u pacjentów z grupą dużego ryzyka. *Częstość nieznana:* krótkowzroczność, zamazane widzenie, zaburzenie widzenia. Badania diagnostyczne: *Częstość nieznana:* wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222, Warszawa. Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDAWKOWANIE*:**. **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:** Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Indapamid nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów i węglowodanów. **OPAKOWANIE*:** 30 tabletek powlekanych. Podmiot odpowiedzialny : Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francja. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia nr R/7382. ***Produkt leczniczy wydawany na receptę***. Adres korespondencyjny Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. Cena urzędowa detaliczna wynosi: 12,78 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta: 7,81 PLN. Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Poziom płatności dla pacjenta 30%. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzącego w życie 1 marca 2020 r. (01.2018) ***Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

Triplixam **SKŁAD, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA*: 5 mg + 1,25 mg + 5 mg**: Jedna tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu (co odpowiada 5 mg peryndoprylu z argininą), 1,25 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny). **5 mg + 1,25 mg + 10 mg**: Jedna tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu (co odpowiada 5 mg peryndoprylu z argininą), 1,25 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny). **10 mg + 2,5 mg + 5 mg**: Jedna tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą), 2,5 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny). **10 mg + 2,5 mg + 10 mg**: Jedna tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą), 2,5 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny). Tabletka powlekana. Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 9,75 mm i szerokości 5,16 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem <servier> po drugiej stronie. Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 10,7 mm i szerokości 5,66 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem <servier> po drugiej stronie. Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 11,5 mm i szerokości 6,09 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem <servier> po drugiej stronie. Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 12,2 mm i szerokości 6,46 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem <servier> po drugiej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Produkt Triplixam jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** *Dawkowanie:* Jedna tabletka powlekana produktu leczniczego Triplixam raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem. Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych. ***Szczególne grupy pacjentów:*** *Zaburzenie czynności nerek:* W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg jest przeciwwskazany. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednich dawek poszczególnych składników produktu. Standardowe postępowanie polega na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (GFR<60 ml/min/1,73 m2). *Zaburzenie czynności wątroby:* U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby Triplixam jest przeciwwskazany. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, produkt Triplixam należy podawać z ostrożnością, ponieważ nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Triplixam w zależności od czynności nerek. *Dzieci i młodzież:* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Triplixam u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych. ***Sposób podawania:*** Podanie doustne. **PRZECIWWSKAZANIA:** Pacjenci poddawani dializoterapii. Pacjenci z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca. Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) w przypadku produktu Triplixam zawierającego 10 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu (tj. Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz moc mocy 10 mg + 2,5 mg + 10 mg). Nadwrażliwość na substancje czynne, na inne sulfonamidy, na pochodne dihydropiridyny, na inne inhibitory ACE lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Obrzęk naczyniorucho (obrzęk Quincke'go), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie. Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczyniorucho. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Laktacja. Encefalopatia wątrobowa. Ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Hipokaliemia. Ciężkie niedociśnienie tętnicze. Wstrząs, w tym wstrząs kardiogenny. Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia). Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Triplixam z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m2). Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych substancji czynnych, wymienione poniżej, odnoszą się także do produktu Triplixam. ***Specjalne ostrzeżenia: Lit:*** Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz preparatu złożonego zawierającego peryndoprylu i indapamid. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Leki oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:* Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas. *Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość:* Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą nacyti, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną

wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki perindoprylu. Jeśli leczenie produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywane, nie wolno rozpoczynać leczenia perindoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych perindoprylem konieczna jest starana ocena korzyści i ryzyka. *Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus):* U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów podlegających immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL:* rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. *Pacjenci hemodializowani:* U pacjentów dializowanych z użyciem błon o dużej przepuszczalności (high-flux, np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, domaczano o występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. *Perwentyna dołsodzenroizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Ciąża:* Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne. *Encefalopatia wątrobowa:* W przypadku zaburzeń czynności wątroby, tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową. Jeśli to wystąpi, należy natychmiast przerwać podawanie leku moczopędnego. *Nadwrażliwość na światło:* Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli konieczne okaże się ponowne podanie leku moczopędnego, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA. *Środki ostrożności: Czynność nerek:* W przypadkach ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), przeciwwskazane jest stosowanie produktu Triplixam zawierającego 10 mg perindoprylu i 2,5 mg indapamidu (tj. Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg). U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo od mniejszej dawki albo podając tylko jedną substancję czynną. U tych pacjentów standardowa kontrola medyczna obejmuje okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny, najpierw po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące podczas podawania długotrwałego. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu w przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub jedynej czynnej nerki. Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, utraty wody i elektrolitów, itd.): podczas stosowania perindoprylu obserwowano wyrazny wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w przypadku znacznego niedoboru wody i elektrolitów (ścisła dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastosowaną niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy, chociaż rzadko, stan taki może wystąpić nagle i w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może powodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego. Tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku należy zweryfikować stężenie kreatyniny w osoczu, uwzględniając wiek, masę ciała oraz płeć. Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, spowodowana początkowym podawaniem leków moczopędnych, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Nie badano działania produktu złożonego Triplixam w zaburzeniu czynności nerek. W razie zaburzenia czynności nerek, dawki produktu Triplixam powinny być takie, jak w przypadku podawania poszczególnych składników odzielnie. *Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz sodu:* W przypadku niedoboru sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy przeprowadzić regularne badania, aby nie przeoczyć objawów klinicznych niedoboru wody i elektrolitów, który może się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać podania soli fizjologicznej we własnej dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po uzyskaniu dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie od mniejszej dawki lub stosując tylko jedną substancję czynną. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego konieczne jest regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu. Oznaczenie stężenia sodu należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby. Podawanie jakiegokolwiek leku moczopędnego może powodować hiporatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Hiporatremia i hipowolemia mogą być odpowiedzialne za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednocześnie utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowej metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie. *Stężenie potasu:* Skojarzenie indapamidu z perindoprylem i amlodypiną nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym perindoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii: ze niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek (>20%), cukrzyca, stany współistniejące, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewydolność sercowa, leczenie metabolitami kwasu moczowego, leczenie kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę), cukrzyca, stany współistniejące, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewydolność sercowa, leczenie metabolitami kwasu moczowego, leczenie kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę), jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus), jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus), jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających trimetoprim i sulfametoksazol). Stosowanie suplementów potasu, leków oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasami zakończone zgonem. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. Podczas stosowania tiazydowych oraz tiazydopodobnych leków moczopędnych występuje duże ryzyko utraty potasu z hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. W grupie ryzyka znajdują się również pacjenci z wydłużonym odstępem QT w zapisie EKG, bez względu czy etiologia jest wrodzona czy jatrogenna. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może sprzyjać wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór. *Stężenie magnezu:* Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie magnezu z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia magnezu w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia magnezu może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Niemniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg lub gdy operacja nie jest możliwa. Jeżeli Triplixam zalecono pacjentowi z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocząć w szpitalu od małej dawki. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia. *Kaszel:* U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji. *Miażdżycza tętnic:* Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje w wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małej dawki. *Przełom nadciśnieniowy:* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym. *Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca:* Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem środków ostrożności. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość występienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza od zmniejszonej dawki początkowej. Nie należy przerywać podawania beta-adenolityku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością wieńcową; do leku beta-adrenolitycznego należy dodać inhibitor ACE. *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przenostowa:* Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. *Pacjenci z cukrzycą:* U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje skłonność do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza, od zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE. Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. *Rżmiec etniczne:* Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, perindopryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reniny w osoczu. *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:* Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak perindopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. *Zaburzenie czynności wątroby:* Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka, lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości ASC są większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki oraz odpowiednia kontrola. Nie badano działania preparatu złożonego Triplixam w zaburzeniu czynności wątroby. Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego, Triplixam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. *Kwas moczowy:* U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego w trakcie stosowania inhibitora ACE może wystąpić nadpadów dny moczanowej. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu. Dawkę produktu należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, w celu uniknięcia nagłego niedociśnienia. Zwiększenie dawki amlodypiny u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności. *Substancje pomocnicze: Sód:* Triplixam zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu.

INTERAKCJE*:* Przeciwwskazane: aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek Pozaustrojowe metody leczenia. Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. Niezalecane: lit, aliskiren: u pacjentów innych niż z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek, równocześnie leczenie z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, estramustyna, leki oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), sole potasu, dantrolen (wlew), grejpfruty lub sok grejpfrutowy. Szczególna ostrożność: baklofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu salicylowego), leki przeciwkurczowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące), leki moczopędne nieoszczędzające potasu, leki moczopędne oszczędzające potasu (eplerenon, spironolakton), Racekadotryl, Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) leki indukujące torsade de pointes, amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykoido-steroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę, glikozydy nasercowe, allopurynol, indoktryny CYP3A4, Wymagające rozważenia: leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne, tetrakozaktyd, allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid, leki znieczulające leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe), gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna), leki działające sympatykomimetycznie, sole złota leki, metformina, środki kontrastujące zawierające jod, wapń (sole), cyklosporyna, atorwastatyna, digoksyna, warfaryna, cyklosporyna, takrolimus. symwastatyna. **WPŁYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:*** Triplixam jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz podczas laktacji. Nie zaleca się stosowania produktu Triplixam podczas pierwszego trymestru ciąży. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*:*** U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:*** Może ulec osłabieniu w związku z obniżeniem ciśnienia tętniczego u niektórych pacjentów, zwłaszcza na początku leczenia. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu perindoprylu, indapamidu i amlodypiny to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bol głowy, parestezje, senność, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, podwojne widzenie, szum usuny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kolatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), kaszel, duszność, zaparcia żołądkowo-jelitowe (bol brzucha, zaparcie, niestrawność, nudności, wymioty, zmiana rytmu wypróżnieni), świąd, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, kurcze mięśni, obrzęk okolicy kostek, astenia, obrzęk i zmęczenie. Podczas leczenia perindoprylem, indapamidem lub amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); rzadko (≥1/1 000 do <1/100); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Perypdoryl:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Niezbyt często: eozynofilia*:* Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Niezbyt często: hipoglikemia*:*, hiperglikemia przemijająca po przerwaniu leczenia*:*, hiporatremia*:*. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zaburzenia nastroju (w tym lęk), zaburzenia snu. Bardzo rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje. Niezbyt często: senność*:*, omdlenie*:*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia oka:* Często: zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Często: szum usuny. Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. *Zaburzenia serca:* Niezbyt często: kolatanie serca*:*, tachykardia*:*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*:*. Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Częstość nieznana: Objaw Raynauda. *Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*:*, pemfigoid*:*, nadmierne pocenie się. Rzadko: Nasilenie łuszczycy. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: kurcze mięśni. Niezbyt często: bol stawów*:*, bol mięśni*:*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: impotencja. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Często: astenia. Niezbyt często: bol w klatce piersiowej*:*, ze samopoczucie*:*, obrzęk obwodowy*:*, gorączka*:*. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika*:* i kreatyniny*:*we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:* niezbyt często: upadki*:* **Indapamid:** *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Niezbyt często: zaburzenia nadwrażliwości. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Częsty: hipokaliemia (Poniżej 3 badań kliniczne: hipokaliemia (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i u 4 do 6 typowych leczonych leczenia. Po 12 typowych leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l). Bardzo rzadko: hyperkalcemia. Częstość nieznana: utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężka u pewnych pacjentów z grupy dużego ryzyka, hiporatremia*:*. *Zaburzenia układu nerwowego:* Rzadko: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy, parestezje. Częstość nieznana: omdlenie, możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby. *Zaburzenia oka:* Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, krótkowzroczność, Zamazane widzenie. *Zaburzenia uchał błędnika:* Rzadko: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. *Zaburzenia serca:* Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), Częstość nieznana: torsade de pointes (potencjalnie zakończone zgonem). *Zaburzenia naczyniowe:* Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). *Zaburzenia żołądka i jelit:* Niezbyt często: wymioty. Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby. Częstość nieznana: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: grudkowo-plamiste wysypki. Niezbyt często: plamica. Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów istniejącego wcześniej toczna rumieniowatego uogólnionego. Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Częstość nieznana: możliwe nasilenie istniejącego wcześniej toczna rumieniowatego układowego.*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Bardzo rzadko: niewydolność nerek. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Rzadko: zmęczenie. *Badania diagnostyczne:* Bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi. **Amlodypina:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Bardzo rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Bardzo rzadko: hiperglikemia. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. Rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy. Niezbyt często: drżenia, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje, omdlenie. Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: Zaburzenie pozapiramidowe (objaw pozapiramidowy). *Zaburzenia oka:* Często: zaburzenia widzenia, podwojne widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Niezbyt często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Często: kolatanie serca. Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka,. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: zaczerwienienie twarzy. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Bardzo rzadko: zapalenie naczyń. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: duszność. *Niezbyt często:* zapalenie śluzówki nosa. Niezbyt często: kaszel. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: bol brzucha, nudności, niestrawność, biegunka, zaparcie, zmiana rytmu wypróżnieni. Niezbyt często: wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Niezbyt często: łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka. Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczające, obrzęk Quinckego, uczulenie na światło. Częstość nieznana: Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: obrzęk kostek, kurcze mięśni. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, bol pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: impotencja, ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany miejsca podania:* Bardzo często: Często: zmęczenie. Niezbyt często: bol w klatce piersiowej, astenia, bol, ze samopoczucie. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. *Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.* Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki sposób niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym perypdorylem. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **PRZEDAWKOWANIE*:*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:*** Perypdoryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II. Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych. Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropiryny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonista jonów wapnia) i hamuje przełożonej przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. **OPAKOWANIE*:*** 30 tabletek Triplixam, 2,5 mg + 0,625 mg + 5 mg: 30 tabletek Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: 30 tabletek Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg: 30 tabletek Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg: 30 tabletek, Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg. Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francja. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia:** Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 21773, Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 21774, Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 21775. ***Produkty lecznicze wydawane na recepty.***
Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-m

takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy, w sytuacjach, w których stężenie statyny w osoczu może być zwiększone, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne. W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia. Podczas leczenia: Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Triveram, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać. Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort o tapiczu, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest > 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii. Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. Leczenie produktem Triveram musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi kliniczne istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rabdomioliza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie. *Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi:* Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone, gdy produkt Triveram jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delavirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji) zamiast wymienionych powyżej. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMMN to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Triveram, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów. Ze względu na składnik - atorwastatynę, produktu Triveram nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość mięśni. Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Triveram i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza. Śródmiąższowa choroba płuc: Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej. Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Triveram. Cukrzyca: Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Triveram. Podczas leczenia produktem Triveram pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi. U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ścisle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Triveram. Niewydolność serca: Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leki zawierające antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Niedociśnienie tętnicze: Inhibitory ACE, takie jak peryndopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hyponatremia lub niedociśnienie tętnicze, przypadłości te mogą wystąpić u pacjentów z niedokrwiennym sercem lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, peryndopryl może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Triveram. Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej: Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak peryndopryl, Triveram należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub znaczącym zwężeniem zastawki aortalnej, które nie jest zwężeniem dużego stopnia. Stosowanie produktu Triveram jest przeciwwskazane u pacjentów ze znacznym zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Przeszczepienie nerki: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z argininą u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Zaburzenie czynności nerek: Triveram może być stosowany u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min (umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania medycznego. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu terapii inhibitorami ACE takim jak peryndopryl może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji zgłaszano występienie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Triveram. U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. Nie badano działania preparatu złożonego Triveram u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Triveram powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie. Pacjenci poddawani hemodializie: U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy: Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Triveram, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Triveram. Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Triveram, u których występuje ból brzucha. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. *Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus).* U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL: Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Triveram należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego: U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Triveram podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia. Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Triveram u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub rokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli Triveram jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Rasa: Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Triveram, zawierający inhibitor ACE - peryndopryl, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza. Kaszel: Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Triveram należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE. Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie: U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Triveram może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. Hiperkalemia: U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkalemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkalemia może powodować ciężkie czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. Jednoczesne stosowanie produktu Triveram i któregokolwiek z wymienionych środków jest niewskazane, jeśli zaistnienie zaburzenia potasu w osoczu jest uznane za istotne z punktu widzenia pacjenta. Jednoczesne stosowanie z litem: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających peryndopryl, takich jak Triveram.Podpinka lub blokada układu reninowo-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System*, RAAS): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.Substancje pomocnicze: Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować produktu Triveram. Sód: Triveram zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu. **INTERAKCJE*:** *Przeciwwskazane:* Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan; Glikaprewir z pibrentasawirem. *Niezalecane:* Silne inhibitory CYP3A4; Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II; Estramustyna; Lit; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol); Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd, eplerenon, spironolakton); Sole potasu, Dantrolen (wlew); Grejpfruty lub sok grejpfrutowy, Racekadotryl, Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). *Szczególna ostrożność:* Induktory CYP3A4; Digoksyna; Eetymib; Kwas fusydowy; Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego; Inhibitory białek transportowych; Warfaryna; Leki przeciwkurczycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Baklofen; Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę); Kolchicyna; Kolestypol; Doustne środki antykoncepcyjne; Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); Leki działające sympatykomimetycznie; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; Leki przeciwpsychotyczne; Leki znieczulające; Sole złota; atorwastatyna, warfaryna lub cyklosporyna; takrolimus, leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne. **WPŁYW NA CIĄŻĘ I ŁAKTACJĘ*:** Triveram jest przeciwwskazany podczas ciąży i laktacji. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*:** U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników. **WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona u pacjentów przyjmujących produkt Triveram. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po oddzielnym podaniu atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny to: zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, hiperglikemia, ból głowy, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, niestrawność, nudności, biegunka, zmieniona czynność jelit, ból mięśni, ból stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, obrzęk stawów, obrzęk kostek, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, palpitacje, uderzenia gorąca, ból brzucha, obrzęk, zmęczenie, parestezje, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, wymioty, zaburzenie smaku, wysypka, świąd, astenia. Podczas leczenia atorwastatyną, peryndoprylem, amlodypiną lub terapii tymi lekami stosowanymi oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów, oraz według następujących częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Atorwastatyna:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Często: Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Rzadko: małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Często: nadwrażliwość. Bardzo rzadko: anafilaksja. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Często: hiperglikemia. Niezbyt często: hipoglikemia, jadłowstręt. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: bezsenność, koszmary senne. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: bóle głowy. Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenie smaku, niedoczulica, niepamięć, parestezje. Rzadko: neuropatia obwodowa. *Zaburzenia oka:* Niezbyt często: zamazane widzenie. Rzadko: Zaburzenie widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Niezbyt często: szum uszny. Bardzo rzadko: Utrata słuchu. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, zapalenie trzustki, odbijanie się, wzdęcie z odawaniem wiatrów. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Niezbyt często: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. Rzadko: Choleciasta. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, łysienie. Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: Obrzęk stawów, Ból kończyny, Ból stawów, Skurcze mięśni, Ból mięśni, Ból pleców. Niezbyt często: Ból szyi, Zmęczenie mięśni. Rabdomioliza, Zerwanie mięśnia, Zapalenie ścięgna czasami powikłane zerwaniem ścięgna. Bardzo rzadko: Zespół toczniopodobny. Częstość nieznana: Immunozależna miopatia martwicza. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Bardzo rzadko: ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Niezbyt często: Astenia, Zmęczenie, Ból w klatce piersiowej, Złe samopoczucie, Obrzęk obwodowy, Gorączka. *Badania diagnostyczne:* Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi. Niezbyt często: Zwiększenie masy ciała, Obecność krwinek białych w moczu. **Peryndopryl:** *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Bardzo rzadko: Zapalenie śluzówki nosa *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość hemolityczna związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PDH). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Niezbyt często: hipoglikemia*, hiponatremia*, Hiperkalemia przemijająca po przerwaniu leczenia*. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu. Bardzo rzadko: Stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność*, omdlenie*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka *Zaburzenia oka:* Często: Zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Niezbyt często: palpitacje*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Częstość nieznana: Objaw Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rzadko: rogowacenie łuszczycowe, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczające. Reakcja nadwrażliwości na światło. Częstość nieznana: Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: Obrzęk kostek, skurcze mięśni. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia erekcji, ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Bardzo często: obrzęk. Często: zmęczenie, astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie masy ciała. Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**. **Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. **Zazwyczaj spójne z wystąpieniem cholestazy.* Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zwykle niewielkie, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne kliniczne (> 3-krotnej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki atorwastatyny i przemijające u wszystkich pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy powyżej 3-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, wyniki te były podobne do wyników otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK powyżej 10-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną. W trakcie stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane: zaburzenia funkcji seksualnych; depresja; pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia; cukrzyca: częstość występienia będzie zależeć od istnienia lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi, na czczo: ≥ 5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie). Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*: Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. OPAKOWANIE*: 30 tabletek powlekanych w pojemniku z PP, z zakrętką LDPE. Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier. 50, rue Carnot, 92

BO **KAŻDY JEST INNY**

SERVIER

Nowoczesne rozwiązania
dla pacjentów
z nadciśnieniem tętniczym

www.servier.pl

Czy wszystkie inhibitory układu RAA są takie same?

Czy ACE inhibitory dają korzyści wykraczające poza redukcję ciśnienia?

Dlaczego zwiększone stężenie bradykininy jest korzystne dla układu sercowo-naczyniowego?

Na czym polega „paradoks sartanów”?

Dlaczego FDA zaleca telmisartan tylko w przypadku nietolerancji ACEI u pacjentów wysokiego ryzyka?

SERVIER

CP200513

Materiał promocyjny kierowany do osób uprawnionych do wystawiana recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi