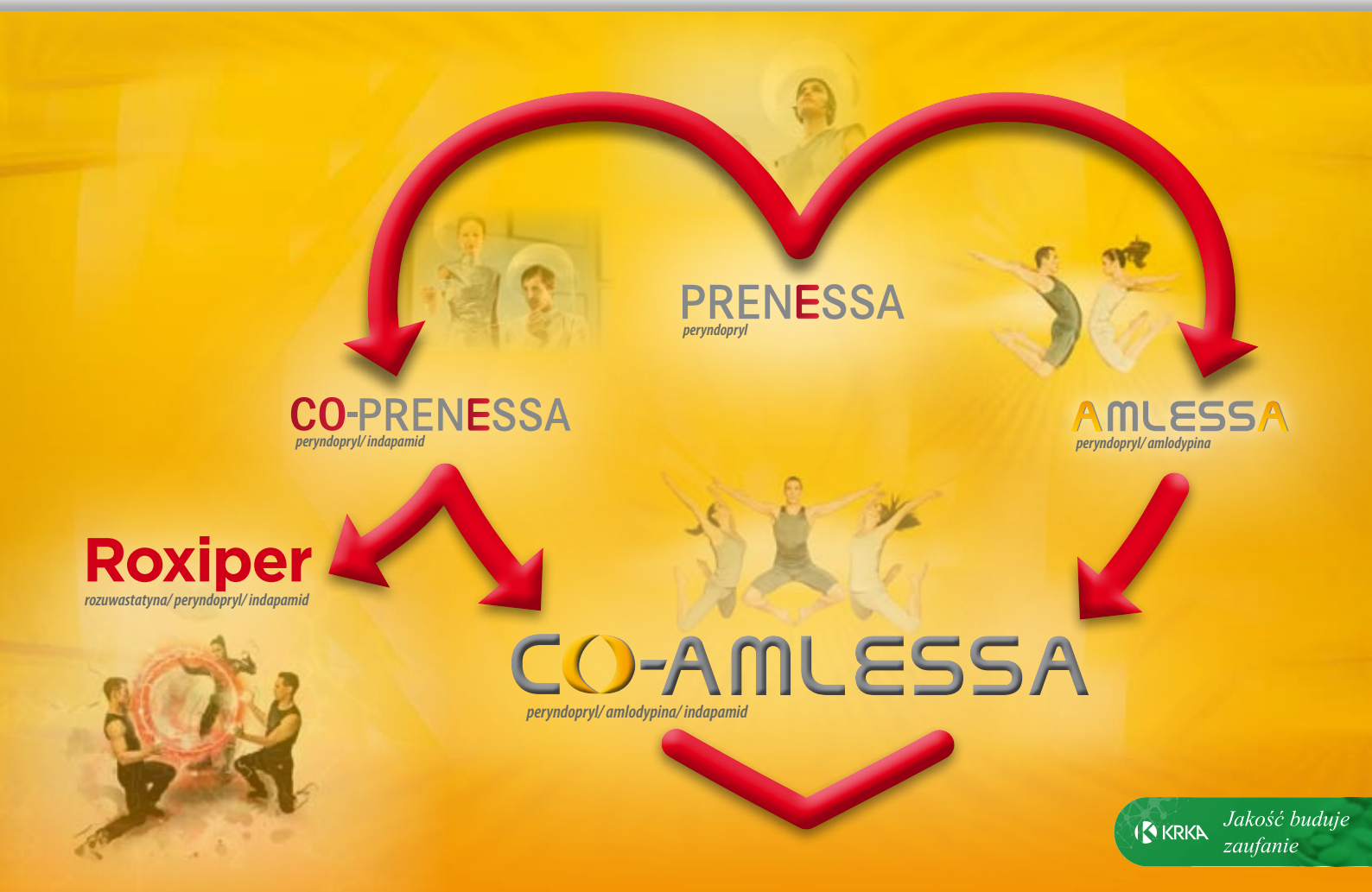
KRKA oferuje najszersze portfolio połączeń peryndoprylu ze wszystkich firm generycznych



	PERYNDOPRYL	AMLODYPINA	INDAPAMID	ROZUWASTATYNA	WIELKOŚĆ OPAKOWANIA
PRENESSA	4 mg 8 mg	–	–	–	30 tabl.
CO-PRENESSA	2 mg 4 mg 8 mg	–	0,625 mg 1,25 mg 2,5 mg	–	30 tabl.
AMLESSA	4 mg 4 mg 8 mg 8 mg	5 mg 10 mg 5 mg 10 mg	–	–	30 tabl. 90 tabl.
CO-AMLESSA	4 mg 4 mg 8 mg 8 mg	5 mg 10 mg 5 mg 10 mg	1,25 mg 1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg	–	30 tabl.
Roxiper	4 mg 4 mg 8 mg 8 mg	–	1,25 mg 1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg	10 mg 20 mg 10 mg 20 mg	30 tabl.

NOWE POŁĄCZENIE!

W tym miejscu znajdują się Charakterystyki Produktu Leczniczego Prenessa®, Co-Prenessa®, Amlessa®, Co-Amlessa®, Roxiper®, które stanowią nieodłączną część niniejszej reklamy.

Piśmiennictwo: https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/l,perindopril-peryndopryl,dp,doustna,mnid,1391.html; stan na dzień: 02.08.2019r.

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie:

KRKA

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa
tel.: 22 573 75 00, faks: 22 573 75 64, e-mail: info.pl@krka.biz, www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,
NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.

AMLESSA_MK_P_EVENT_3Q_2019-0035679

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO PRENESSA

PRENESSA 4mg, PRENESSA 8mg, tabletki. **SKŁAD I POSTAĆ**: Prenessa 4mg:** Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloamina, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. 72,28 mg laktozy jednowodnej/tabletkę. Tabletkę można dzielić na równe dawki. **Prenessa 8mg:** Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloamina, co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 137,33 mg laktozy/tabletkę. Tabletkę można podzielić na połowy. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Prenessa 4 mg: Nadciśnienie tętnicze, leczenie nadciśnienia tętniczego; Niewydolność serca, leczenie objawowej niewydolności serca; Stabilna choroba wieńcowa, zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie. Prenessa 8 mg: Nadciśnienie tętnicze, leczenie nadciśnienia tętniczego; Stabilna choroba wieńcowa, zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie. **DAWKOWANIE:** Dawka powinna być ustalona indywidualnie w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Nadciśnienie tętnicze: Peryndopryl można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych. Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg, podawana raz na dobę, rano. U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renin-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u nadciśnieniowo-nerkowych, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym. Po miesiącu leczenia dawka może zostać zwiększona do 8 mg podawanych raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Jeżeli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi należy przerwać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być dostosowane do zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie. Jeżeli jest to konieczne, można powrócić do podawania leków moczopędnych. U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, którą można stopniowo zwiększać do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie, w razie konieczności, do 8 mg, w zależności od czynności nerek. Objawowa niewydolność zerzadłot: Prenessa 4mg: Zaleca się, aby wprowadzanie peryndoprylu do leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykami odbywało się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zalecana początkowa dawka peryndoprylu wynosi 2 mg/dobę, podawane jednorazowo, rano. U pacjentów o bardzo małej masie ciała, poczynając od 2 tygodniach leczenia może być zwiększona dawka do 4 mg/dobę. Dawkowanie w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub u innych pacjentów z grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz ze skłonnością do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza. Pacjenci z dużym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z niedoborem elektrolitów z lub bez hiponatremii, pacjenci odwodnieni lub pacjenci intensywnie leczeni lekami moczopędnymi powinni mieć wyrównane te zaburzenia, jeśli jest to możliwe przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem. Ciśnienie krwi, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy powinny być uważnie kontrolowane zarówno przed, jak i podczas leczenia peryndoprylem. Stabilna choroba wieńcowa: Leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 4 mg podawanej raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 4 mg jest dobrze tolerowana. Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymać lek w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 4 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek. Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować na podstawie wartości kliereszu kreatyniny: Clkr ≥60 ml/min: ~ 4 mg na dobę; 30< Clkr <60 ml/min: ~ 2 mg na dobę; 15< Clkr <30 ml/min: ~ 2 mg co drugi dzień; Pacjenci poddawani hemodiakladze: Pacjenci peryndoprylem podczas dializy powinni 1 ml/min. U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie. Clkr <15 ml/min: ~ 2 mg w dniu dializy. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane. **SPOSÓB PODAWANIA:** Podanie doustne. Zaleca się stosowanie peryndoprylu raz na dobę, rano przed posiłkiem. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE. Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE. Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Prenessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m2). Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. 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 peryndoprylem należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści z ryzyka, przed kontynuacją leczenia. Niedociśnienie tętnicze: Inhibitory ACE powodują zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z nieskomplikowanym nadciśnieniem tętniczym, u których nadciśnienie jest wtórne do zwiększonego wydzielania hormonu przeciwdziałającego moczowi. Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zależy od ich ciśnienia krwi, wskaźnika zastoinowego, zawodnienia, stężenia elektrolitów, dawki leków moczopędnych, diety, aktywności fizycznej i innych czynników, które powodują bodźce sympatyczne. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć w pozycji leżącej na plecach i, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, 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. Takiego działania należy się spodziewać i zwykle nie jest ono wskazaniem do przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu. Niedociśnienie objawowe zwykle wymaga jednorazowego zwiększenia objętości krwi. Leczenie peryndoprylem może powodować u niektórych pacjentów objawowe niedociśnienie tętnicze, co jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z ubytkiem objętości krwi, np. z powodu leczenia diuretykami, ograniczeniem spożycia soli, leczeniem hemodializą, dietą bezsolną, biegunką, zaburzeniami wymiotnymi, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym zależnym od stężenia hormonu angiotensyny II. Ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z niewydolnością serca zależy od stopnia zaburzenia hemodynamicznego, co jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, co odzwierciedla leczenie silnie działającymi lekami moczopędnymi, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki leku wymagają ścisłego nadzoru medycznego. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń mózgowych

skojarzonym w tej grupie pacjentów. **SPOSÓB PODAWANIA:** Podanie doustne. **PRZECIWWSKAZANIA: Związane z peryndoprylem:** Nadwrażliwość na peryndopryl oraz na inne inhibitory ACE; Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE; Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; Drugi i trzeci trymestr ciąży; Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m^2). Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. 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 indapamidem:** Nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy; Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min); Encefalopatia wątrobowa; Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; Hipokaliemia; Ogólną zasadą jest niekojarzenie tego leku z lekami nie–przeciwarytmicznymi powodującymi *torsade de pointes*; Okres karmienia piersią. **Związane z peryndoprylem i indapamidem:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; Ciężkie i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min)(dot. Co-Prenessa 8 mg + 2,5 mg). Ze względu na niedostateczne doświadczenie terapeutyczne nie należy stosować produktu leczniczego Co-Prenessa u: Pacjentów poddawanych dializoterapii; Pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** *Lit:* Nie zaleca się stosowania litu w skojarzeniu z perydnoprylem i indapamidem. **Związane z peryndoprylem:** Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii lub agranulocytozy, trombocytopenii 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 infekcje, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną terapię antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów infekcji (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 naczynioruchowy: U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Może on wystąpić w każdym okresie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy w obrębie krtani może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadkach zajęcia języka, głośni lub krtani, może on powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) metody podtrzymujące drożność dróg oddechowych. Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE niż u pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nawet niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE, mogą wykazywać zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprilem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania: U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (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 kontaktu z błonami o dużej przepuszczalności: 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 poddawani hemodializie: U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych (np. AN 69®) i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych 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. Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasowe: Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasowymi nie jest zalecane. Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną. **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. **Środki ostrożności: Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:** Zaburzenia czynności nerek: W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. Dla dawki 8 mg +2,5mg: W przypadkach ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 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 tego leku. Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej: 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 współistniejących 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. **Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:** Laktoza: Produkt leczniczy Co-Prenessa zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu". **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: Skuteczność i tolerancja peryndoprylu u dzieci i młodzieży nie została ustalona ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym. 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 z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, 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 krwi 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. Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, 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. Pacjenci w podeszłym wieku: Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia. Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą: Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe leczy się za pomocą rewaskularyzacji. U pacjentów z nadciśnieniem nerkowym czekających na operację lub tych, u których operacja nie jest możliwa, korzystne może być też zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. W przypadku rozpoznanego lub podejrzewanego zwężenia tętnicy nerkowej leczenie powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych od małej dawki leku i wymaga ciągłego monitorowania czynności nerek i stężenia potasu. U części z tych pacjentów może bowiem rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna (pod warunkiem przerwania podawania leku). 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. Dlatego produkt leczniczy Co-Prenessa, 8 mg + 2,5 mg nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. 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 krwi u pacjentów rasy czarnej niż 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, podczas stosowania inhibitorów ACE, występuje zespół rozpoczynający się od żółtaczki cholestatycznej i postępujący do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze poznany. Jeśli u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze. Hiperkaliemia: Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny. Kwas acetylosalicylowy ≥3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. **Związane z indapamidem:** Równowaga wodno-elektrolitowa: Stężenie sodu: Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia a następnie w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu. 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. 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 tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz 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 hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Wydłużenie odstępu QT: 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 być śmiertelne. 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 z hiperurykemią zwiększa się ryzyko wystąpienia napadów dny moczanowej. Czynność nerek i 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: Sportowców startujących w zawodach należy ostrzec, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać dodatnie wyniki w testach antydopingowych. Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta: Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji 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. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i zmniejsza utratę potasu zależną od indapamidu. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi <3,4 mmol/l) obserwowano u 2%, 4% i 6% pacjentów przyjmujących, odpowiednio, skojarzenie 2 mg+0,625 mg, 4 mg+1,25 mg oraz 8 mg+2,5 mg peryndoprylu z indapamidem. 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 wysypek plamkowo- grudkowych. b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia skojarzonego peryndoprylem z indapamidem, podzielono na grupy, w zależności od częstości występowania: Bardzo często: ≥1/10; Często: ≥1/100 do <1/10; Niezbyt często: ≥1/1000 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). **Peryndopryl**: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: Pancytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość. Niezbyt często*: Eozynofilia. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu. Bardzo rzadko: Splątanie. Zaburzenia układu nerwowego: Często: Ból głowy, zaburzenie smaku, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka; Niezbyt często*: Omdlenie, Senność. Zaburzenia oka: Często: Zaburzenie widzenia. Zaburzenia ucha i błędnika: Często: szum uszny, Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Zaburzenia serca: Bardzo rzadko: Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Niezbyt często*: Kołatanie serca, tachykardia. Zaburzenia naczyniowe: Często: Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Niezbyt często*: Zapalenie naczyń krwionośnych. Nieznana: Objaw Reynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: Kaszel, Duszność. Niezbyt często: Skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: Eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: Zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, niestrawność, biegunka. Bardzo rzadko: Zapalenie trzustki. Niezbyt często: suchość błony śluzowej i jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: Wysypka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadmierne pocenie. Niezbyt często*: Reakcje nadwrażliwości na światło, Pemfigoid. 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: Zaburzenie erekcji. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: Astenia. Niezbyt często*: Ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, gorączka. Badania diagnostyczne: Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, Bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Niezbyt często*: Hiponatremia, Hipoglikemia, Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: Niezbyt często*: upadki. **Indapamid:** Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko:, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość. Zaburzenia układu immunologicznego: Często: Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych) Zaburzenia układu nerwowego: Rzadko: Ból głowy, parestezje. Nieznana: Omdlenie, Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby. Zaburzenia oka: Nieznana: Zaburzenie widzenia, Krótkowzroczność, zamazane widzenie. Zaburzenia ucha i błędnika: Rzadko: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Zaburzenia serca: Bardzo rzadko: Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). Nieznana: Częstoskurcz typu torsade de pointes (potencjalnie zakończony zgonem). Zaburzenia naczyniowe: Bardzo rzadko: Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Zaburzenia żołądka i jelit: Rzadko: Zaparcie, nudności, suchość błony śluzowej i jamy ustnej. Bardzo rzadko: Zapalenie trzustki. Niezbyt często: wymioty. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: Zaburzenia czynności wątroby, Nieznana: Zapalenie wątroby Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: Wysypka plamkowo-grudkowa. Niezbyt często: plamica. Nieznana: Reakcje nadwrażliwości na światło. Bardzo rzadko: Pokrzywka, Obrzęk naczynioruchowy, Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, Zespół Stevensa-Johnsona. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Nieznana: Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Rzadko: Zmęczenie. Badania diagnostyczne: Nieznana: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Zwiększenie stężenia glukozy i kwasu moczowego we krwi, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: Hiperkalcemia, Nieznana: Hiponatremia, Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów. * 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 peryndoprylem. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**: Co-Prenessa 2 mg + 0,625 mg: Pozwolenie nr 14485 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Co-Prenessa 4 mg + 1,25 mg: Pozwolenie nr 14486 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Co-Prenessa, 8 mg + 2,5 mg: Pozwolenie nr 17967 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **DATA ZATWIERDZNIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 13.10.2019 r. Produkty lecznicze wydawane na receptę. Cena urzędowa detaliczna dla Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg x 30 tabletek wynosi 16,39 zł. Odpłatność dla pacjenta wynosi 14,28 zł. Cena urzędowa detaliczna dla Co-Prenessa 8 mg/2,5 mg x 30 tabletek wynosi 25,65 zł. Odpłatność dla pacjenta wynosi 21,43 zł. Poziom odpłatności dla pacjenta R (ryczałt). Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg – preparat z odpłatnością 100% dla pacjenta.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AMLESSA®

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu). Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu). Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu). Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu) i 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu). **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Amlessa, 4 mg +5 mg, tabletki Białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „U 1" po jednej stronie tabletki. Średnica: około 7 mm. Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki Białe do prawie białych dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki, z linią podziału po jednej stronie. Tabletki posiadają wytłoczony napis „U" po jednej stronie oraz „2" po drugiej stronie linii podziału. Wymiary: około 12,5 mm x 5,5 mm. Linia podziału na tabletce tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki. Amlessa, 8 mg + 5 mg tabletki Białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „U 3" po jednej stronie tabletki. Średnica:

około 9 mm. Amlessa, 8 mg + 10 mg tabletki Białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, ze ścętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. Tabletki posiadają wytłoczony napis„U" po jednej stronie oraz„4" po drugiej stronie linii podziału. Średnica: około 9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **4. WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Produkt leczniczy Amlessa jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, jako leczenie zastępcze u pacjentów, u których objawy są kontrolowane podczas jednoczesnego podawania peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w produkcie Amlessa. **5. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA** Dawkowanie Produkt złożony nie jest odpowiedni do leczenia początkowego. Jeśli konieczna jest zmiana dawki, dawkę należy zmodyfikować poprzez zmianę dawki poszczególnych składników leku. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci w podeszłym wieku* U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego standardowa kontrola medyczna obejmuje w takim przypadku kontrolę stężenia kreatyniny i potasu. Produkt leczniczy Amlessa można stosować u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥60 ml/min, natomiast nie jest on odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml/min. U tych pacjentów zalecane jest oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzeń czynności nerek. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa. Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie został ustalony, dlatego dostosowując dawkę należy zachować ostrożność, a dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych dawek. W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy oddzielnie dostosować dawkę amlodypiny i peryndoprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U tych pacjentów stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać. *Dzieci i młodzież* Nie należy stosować produktu leczniczego Amlessa u dzieci i młodzieży, ponieważ w tej grupie pacjentów nie ustalono skuteczności stosowania i tolerancji peryndoprylu, podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z amlodypiną. Sposób podawania Podanie doustne. Jedna tabletka na dobę w dawce pojedynczej, przyjmowana najlepiej rano, przed posiłkiem. **6. PRZECIWWSKAZANIA** *Zwiększone z peryndoprylem* Nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE. Obrzęk naczyniorzekomy związany z wcześniejszym podawaniem inhibitorów ACE, w wywiadzie. Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczyniorzekomy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Amlessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znacznie obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki. *Zwiększone z amlodypiną* Ciężkie niedociśnienie. Nadwrażliwość na amlodypinę lub na inne dihydropirydyny. Wstrząs, w tym wstrząs kardiogenny. Zwężenie dróg odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki. *Zwiększone z produktem leczniczym Amlessa* Wszystkie wymienione powyżej przeciwwskazania do stosowania poszczególnych składników produktu odnoszą się również do produktu złożonego Amlessa. Nadwrażliwość na półpasiec i na substancji pomocniczych. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²). **7. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** *Zwiększone z peryndoprylem Ostrzeżenia specjalne Nadwrażliwość/obrzęk naczyniorzekomy* U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczyniorzekomy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani. Taka reakcja może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach produkt leczniczy Amlessa należy natychmiast odstawić, a pacjenta poddać obserwacji, aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczyniorzekomy krtani może zakończyć się zgonem. Gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, powodując niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podawanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Pacjenci z obrzękiem naczyniorzekomym, niezwiązanym z inhibitorami ACE, w wywiadzie, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Obrzęk naczyniorzekomy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącym wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano uprzedniego obrzęku twarzy, a stężenie inhibitora C-1esterazy pozostawało w normie. Obrzęk naczyniorzekomy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczyniorzekomego. Nie rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP), np. racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, everolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczyniorzekomego (np. obrzęku dróg oddechowych lub jelita cienkiego), zatem jednoczesnemu oddychania lub bez). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, everolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną. Obrzęk naczyniorzekomy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL* W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem dekstranu siarczanu wystąpiło zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów takie reakcje nie występowały, jeśli inhibitory ACE były okresowo odstawiane, ale pojawiały się po nieumyślnej ekspozycji na działanie tych leków. *Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość* Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były zgłaszane u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurynol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach opornie na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Cięża* Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną. *Rodzaje nerkowo-nerkowe* Podczas leczenia inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki. 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. *Podwyżna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), 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: czynności 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. *Pierwotny aldosteronizm* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego. *Środki ostrożności dotyczące stosowania Niedociśnienie* Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym ciśnieniem tętniczym i jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedoborem płynów w wyniku leczenia moczopędnego, stosującej diety z ograniczeniem soli, poddawanych dializoterapii, u pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty, a także u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z grupy dużego ryzyka objawowego niedociśnienia, podczas stosowania produktu leczniczego Amlessa należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na wznak oraz, w razie konieczności, podać 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj przebiega bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości płynów. *Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa* Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w wyniku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej. *Niewydolność nerek* U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) zaleca się oddzielnie dostosowanie dawki poszczególnych składników. Rutynowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny stanowi część standardowego postępowania medycznego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę, leczonych inhibitorami ACE, zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zaprzestaniu terapii. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli również występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie występowała choroba naczyniowo-nerkowa, nastąpiło, zwykle niewielkiego stopnia i przemijające, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leku moczopędnego. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. *Niewydolność wątroby* Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną. *Różnice etniczne* Stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z większą częstością występowania obrzęku naczyniorzekomego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. *Kaszel* Podczas leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Kaszel jest zwykle suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Podczas diagnostyki różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany przez stosowanie inhibitora ACE. *Operacje/Znieczulenie ogólne* U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub otrzymujących znieczulenie preparatami, które powodują niedociśnienie, produkt leczniczy Amlessa może blokować tworzenie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dzień przed operacją. W razie wystąpienia niedociśnienia, którego przyczyna jest powyższy mechanizm, można je wyrównać przez zwiększenie objętości płynów. *Stężenie potasu* Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku > 70 lat, pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami współistniejącymi, w szczególności odwodnieniem, ostrą dekompensacją serca, kwasicą metaboliczną i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, lub pacjentów przyjmujących inne leki związane ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem zakończone zgonem arytmie. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. *Pacjenci z cukrzycą* U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy uważnie monitorować glikemię podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE. *Zwiększone z amlodypiną Środki ostrożności dotyczące stosowania* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę. *Pacjenci z niewydolnością serca* Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym 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. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypina może być stosowana w zalecanych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie podlega dializie. *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w podeszłym wieku należy z ostrożnością zwiększać dawkę. *Związane z produktem leczniczym Amlessa* Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jak wymieniono powyżej, należy także odnosić do produktu Amlessa. *Środki ostrożności dotyczące stosowania Interakcje* Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Amlessa oraz litu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub suplementów potasu. *Sód* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". **8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE a.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu i amlodypiny to: obrzęk, senność, zawroty głowy pochodzenia 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. **b.** Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były obserwowane podczas stosowania peryndoprylu lub amlodypiny podawanych oddzielnie, 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 <1/1 000) Bardzo rzadko (<1/10 000) Nieznana (częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo - narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Amlodypina	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza lub pancytopenia	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia	-	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
	Hiperglikemia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	-
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Często
	Drżenie	Niezbyt często	-
	Niedoczulica	Niezbyt często	-
	Parestezje	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Stan splątania	Rzadko	Bardzo rzadko
	Wzmożone napięcie (hipertonia)	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Bardzo rzadko	-
	Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Często
	Podwójne widzenie	Często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Niezbyt często	Bardzo rzadko

Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy i szyi)	Często	-
	Niedociśnienie (oraz objawy z nim związane)	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Często
	Kaszel	Niezbyt często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł	Bardzo rzadko	-
	Bóle brzucha	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	Często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Zaparcia	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczka	Bardzo rzadko	-
	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przeważnie związane z cholestazą)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quincke'go	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Plamica	Niezbyt często	-
	Przebarwienia skóry	Niezbyt często	-
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Wysypka, wykwit	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie skóry złuszczające	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek)	Często	-
	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Kurcze mięśni	Często	Często
	Ból pleców	Niezbyt często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstsze oddawanie moczu	Niezbyt często	-
	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	Bardzo często	-
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często*
	Zmęczenie	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Osłabienie	Często	Często
	Ból	Niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Gorączka	-	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

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 peryndoprylem. 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 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **9. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU Amlessa, 4 mg + 5 mg, tabletki Pozwolenie nr 18736 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Amlessa, 4 mg + 10 mg, tabletki Pozwolenie nr 18738 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Amlessa, 8 mg + 5 mg, tabletki Pozwolenie nr 18737 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Amlessa, 8 mg + 10 mg, tabletki Pozwolenie nr 18739 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 15.08.2019 r. Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na recepte. *CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. Cena detaliczna wynosi odpowiednio*: 14,69 zł dla Amlessa, 4 mg + 5 mg 30 tabl., 14,69 zł dla Amlessa, 4 mg + 10 mg 30 tabl., 41,28 zł dla Amlessa, 4 mg + 5 mg 90 tabl., 41,28 zł dla Amlessa, 4 mg + 10 mg 90 tabl., 28,49 zł dla Amlessa, 8 mg + 5 mg 30 tabl., 28,49 zł dla Amlessa, 8 mg + 10 mg 30 tabl., 80,71 zł dla Amlessa, 8 mg + 5 mg 90 tabl., 80,71 zł dla Amlessa, 8 mg + 10 mg 90 tabl., Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) wynosi odpowiednio*: 12,58 zł dla Amlessa, 4 mg + 5 mg 30 tabl., 12,58 zł dla Amlessa, 4 mg + 10 mg 30 tabl., 34,96 zł dla Amlessa, 4 mg + 5 mg 90 tabl., 34,96 zł dla Amlessa, 4 mg + 10 mg 90 tabl., 24,27 zł dla Amlessa, 8 mg + 5 mg 30 tabl., 24,27 zł dla Amlessa, 8 mg + 10 mg 30 tabl., 68,06 zł dla Amlessa, 8 mg + 5 mg 90 tabl., 68,06 zł dla Amlessa, 8 mg + 10 mg 90 tabl.*

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO CO-AMLESSA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 1,25 mg indapamidu. Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 1,25 mg indapamidu. Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 2,5 mg indapamidu. Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 2,5 mg indapamidu. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletka Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 7 mm. Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki: białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie, o długości 12 mm. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 9 mm. Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z linią podziału po jednej stronie, ze ściętymi krawędziami, o średnicy 9 mm. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. **4. Wskazania do stosowania** Produkt leczniczy Co-Amlessa jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, którzy już wcześniej byli leczeni peryndoprylem/indapamidem oraz amlodypiną w tych samych dawkach co w produkcie złożonym. **5. Dawkowanie i sposób podawania** Dawkowanie Produkt złożony o stałej dawce nie jest wskazany w leczeniu początkowym. W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników. Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Co-Amlessa to 8 mg + 10 mg + 2,5 mg na dobę. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz osoby w podeszłym wieku* U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego też standardowa obserwacja medyczna będzie obejmowała monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu. Leczenie produktem leczniczym Co-Amlessa jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min). Produkt leczniczy Co-Amlessa można stosować u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥60 ml/min. U tych pacjentów zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki pojedynczych składników produktu. Zmiana stężenia amlodypiny w osoczu nie zależy od stopnia zaburzeń czynności nerek. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Co-Amlessa. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Co-Amlessa u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Sposób podawania Podanie doustne. Jedna tabletka na dobę w pojedynczej dawce, najlepiej przyjmowana rano, przed posiłkiem. Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki W razie potrzeby tabletki produktu leczniczego Co-Amlessa o mocy 4 mg + 10 mg + 1,25 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg można podzielić na dwie dawki. Tabletkę produktu leczniczego Co-Amlessa o mocy 4 mg + 10 mg + 1,25 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg można podzielić, umieszczając ją na płaskiej powierzchni linią podziału ku górze i naciskając palcami na jej korce. **6. Przeciwwskazania** – Nadwrażliwość na peryndoprył lub jakiekolwiek inny inhibitor ACE, indapamid lub jakiekolwiek inny sulfonamid, amlodypinę lub jakąkolwiek inną dihydropirydynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; – Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym przyjmowaniem inhibitorów ACE; – Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; – Ciężkie niedociśnienie; – Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny); – Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia); – Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytym ostrym zawale mięśnia sercowego; – Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki – Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min); – Encefalopatia wątrobowa; – Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; – Hipokaliemia; – Generalnie nie jest wskazane stosowanie z lekami przeciwarytmicznymi wywołującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*; – Drugi i trzeci trymestr ciąży; – Karmienie piersią; – Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Amlessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²); – Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Co-Amlessa wcześniej niż po – upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego 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 czynną nerkę; z powodu braku wystarczających danych terapeutycznych, produkt leczniczy Co-Amlessa nie powinien być stosowany u: – pacjentów dializowanych; – pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca. **7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** *Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość* Neutropenie, agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość obserwowano u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny. U pacjentów z prawidłową cynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurynol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy* U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani. Reakcja ta może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach peryndopryl należy natychmiast odstawić, a pacjenta obserwować aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, powodujący niebezpieczną drożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podskórne podanie roztworu epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjenta należy ściśle kontrolować aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym, niezwiązanym z inhibitorami ACE, w wywiadzie, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych

pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano uprzedniego obrzęku twarzy, a stężenie inhibitora C-1esterazy pozostawało w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, everolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, everolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego na jad owadów błonkoskrzydłych (rozdział, oś) bardzo rzadko występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować bardzo ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadem owadów. Jednakże można uniknąć takich reakcji przez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE na przynajmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów wymagających zarówno podawania inhibitorów ACE jak i odczulania. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL* W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. *Pacjenci hemodializowani* Reakcje rzekomoanafilaktyczne występowały u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów należy rozważyć użycie innego rodzaju błony dializacyjnej lub innego leku przeciwnadciśnieniowego. *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. *Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu* Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub soli zawierających potas. *Encefalopatia wątrobowa* Indapamid: w przypadku zaburzenia czynności wątroby, podawanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych może powodować encefalopatię wątrobową. W takim przypadku należy natychmiast odstawić diuretyki. *Nadwrażliwość na światło* Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło w związku z podawaniem diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych. Jeśli wystąpi taka reakcja, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest ponowne zastosowanie leków moczopędnych, zaleca się ochronę części ciała narażonych na promieniowanie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA. *Ciąża i karmienie piersią* Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną. *Zaburzenia czynności nerek* Leczenie jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min). U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie występowały wcześniej jawne zmiany dotyczące nerek, a badania krwi wykazują niewydolność nerek, leczenie należy przerwać i, jeśli możliwe, rozpocząć na nowo od małej dawki lub stosując produkt monoskładnikowy. U tych pacjentów standardowa obserwacja medyczna obejmuje częstą kontrolę stężenia potasu i kreatyniny, co dwa tygodnie, a następnie, w późniejszym okresie, po ustabilizowaniu leczenia, co dwa miesiące. Niewydolność nerek obserwowano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą niewydolnością nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. Produkt leczniczy nie jest zalecany u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych oraz u pacjentów z jedyną czynną nerką. Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne są skuteczne tylko w przypadku prawidłowej lub lekko zaburzonej czynności nerek (stężenie kreatyniny mniejsze niż ok. 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych). U osób w wieku podeszłym stężenie kreatyniny w osoczu należy zweryfikować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta-Gaulta:

Cl_{cr} = (140 – wiek) × masa ciała / 0,814 × stężenie kreatyniny w osoczu	
gdzie:	wiek w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w mikromolach/l.

Ten wzór jest odpowiedni dla mężczyzn w podeszłym wieku, a dla kobiet powinien zostać dostosowany poprzez pomnożenie przez 0,85. Hipowolemia wywołana przez utratę wody i soli spowodowaną podawaniem diuretyków na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Te przejściowe zaburzenia czynności nerek nie mają żadnych niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak mogą pogłębić wcześniejsze zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów standardowa obserwacja medyczna będzie obejmowała częstą kontrolę stężenia potasu i kreatyniny, co dwa tygodnie, a następnie, w późniejszym okresie, po ustabilizowaniu leczenia, co dwa miesiące. *Niedociśnienie oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe* Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku uprzedniego niedoboru sodu (w szczególności u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub martwicą wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem). Dlatego też blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron może powodować, szczególnie po pierwszym podaniu lub podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazując na niewydolność nerek. Okazjonalnie może się to objawiać bardzo gwałtownie i w różnym momencie. Dlatego należy prowadzić systematyczną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej, której zaburzenia mogą wystąpić w przypadku biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie może wymagać podania izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie jest wskazaniem do przerwania terapii. Po uzyskaniu zadowalającej objętości krwi i wartości ciśnienia tętniczego, leczenie można rozpocząć ponownie od mniejszej dawki lub stosując produkt monoskładnikowy. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI), 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 ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe* Leczenie nadciśnienia nerkowo-naczyniowego polega na rewaskularyzacji. Jednakże inhibitory konwertazy angiotensyny mogą mieć korzystne działanie u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub u pacjentów, u których taka operacja jest niemożliwa. Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia 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. Jeśli produkt leczniczy Co-Amlessa jest zalecany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocząć w szpitalu od małych dawek, a czynność nerek i stężenie potasu monitorować, ponieważ u niektórych pacjentów wystąpiła niewydolność nerek ustępująca po odstawieniu leku. Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki Leczenie produktem leczniczym Co-Amlessa o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest niewłaściwe u pacjentów z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych od dawki mniejszej niż 8 mg + 5 mg + 2,5 mg lub 8 mg + 10 mg + 2,5 mg. *Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą* Ryzyko niedociśnienia istnieje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością krążenia mózgowego, a terapię rozpocząć od małej dawki. *Niewydolność serca* Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Nie należy przerywać leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością naczyń wieńcowych: inhibitor ACE należy dodać do podawanego już beta-adrenolityku. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań u pacjentów z ciężką niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie otrzymującej placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu. *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa* Inhibitory konwertazy angiotensyny należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. *Pacjenci z cukrzycą* U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (spontaniczna tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską od małej dawki. Należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą, leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE. *Kaszel* Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano występowanie suchego kaszlu. Charakterystyczne jest, że kaszel jest uporczywy, ale mija po odstawieniu leku. W przypadku wystąpienia kaszlu należy brać pod uwagę możliwość jego jatrogennej etiologii. Jeśli konieczne jest dalsze podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, można rozważyć dalsze leczenie. *Operacje/znieczulenie ogólne* Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować hipotensję podczas podawania anestetyków, zwłaszcza takich, które wykazują działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Zalecą się wówczas, aby w miarę możliwości na jeden dzień przed operacją przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak peryndopryl. *Zaburzenia czynności wątroby* W rzadkich przypadkach inhibitory ACE mogą wywoływać zespół zaczynający się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzący do piorunującej martwicy wątroby, a czasami do zgonu. Mechanizm tej reakcji nie został jeszcze zbadany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby, podawanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych może powodować encefalopatię wątrobową. W takim przypadku należy natychmiast odstawić diuretyki. Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno w początkowej fazie leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę. *Równowaga wodno-elektrolitowa Stężenie sodu* Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie terapii. Leczenie lekami moczopędnymi może powodować zmniejszenie stężenia sodu, co może doprowadzić do poważnych skutków. Początkowo zmniejszenie stężenia sodu może nie dawać objawów, dlatego regularne kontrole są bardzo ważne. Badanie takie musi być wykonywane częściej u pacjentów w wieku podeszłym i pacjentów z marskością wątroby. 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. *Hiperkaliemia* Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, podeszły wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, hipoaldosteronizm, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu lub amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas albo innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, trimetoprymu lub kotrimoksazolu zwanego też trimetoprymem/sulfametoksazolem, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II, kwasu acetylosalicylowego ≥3 g/dobę, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna lub takrolimus). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasami prowadzące do zgonu. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy zachować ostrożność i monitorować stężenie potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. *Hipokaliemia* Niedobór potasu oraz hipokaliemia to główne działania niepożądane związane z podawaniem diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych. Należy zapobiegać wystąpieniu zmniejszonego stężenia potasu (<3,4 mmol/l) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) niedożywione, bez względu na to czy przyjmują wiele leków czy nie, pacjenci z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa ryzyko toksycznego działania glikozydów naparstnicy na serce oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca. Pacjenci z wydłużonym odstępem QT stanowią również grupę zwiększonego ryzyka, niezależnie czy przyczyna jest wrodzona, czy jatrogenna. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, sprzyja wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, w szczególności zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem. We wszystkich powyższych przypadkach konieczne jest częstsze kontrolowanie stężenia potasu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu we krwi powinno mieć miejsce podczas pierwszego tygodnia leczenia. W przypadku stwierdzenia małego stężenia potasu, należy je wyrównać. *Stężenie wapnia* Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować łagodne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może świadczyć o nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc. *Kwas moczowy* Pacjenci z hiperurykemią mogą wykazywać tendencję do napadów dny moczanowej. *Lit* Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu. *Sportowcy* Należy poinformować sportowców, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną (indapamid), która może dawać pozytywnym wynik w testach antydopingowych. *Dzieci i młodzież* *Nie ustalono skuteczności i tolerancji produktu leczniczego Co-Amlessa u dzieci i młodzieży.* Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". **8. Działania niepożądane** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, a także zmniejsza utratę potasu spowodowaną przez indapamid. U 2% pacjentów leczonych 2 mg peryndoprylu + 0,625 mg indapamidu zaobserwowano hipokaliemię (stężenie potasu <3,4 mmol/l). U 4% pacjentów leczonych 4 mg peryndoprylu + 1,25 mg indapamidu zaobserwowano hipokaliemię (stężenie potasu <3,4 mmol/l). U 6% pacjentów leczonych 8 mg peryndoprylu + 2,5 mg indapamidu zaobserwowano hipokaliemię (stężenie potasu <3,4 mmol/l). 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 predysposycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych. – po podaniu amlodypiny: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie. b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowane były następujące działania niepożądane, które zostały pogrupowane według następującej częstości występowania: – Bardzo często (≥1/10) – Często (≥1/100 do <1/10) – Niezbyt często (≥1/1000 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)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	-
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko	-
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Anemia była obserwowana w przypadku stosowania inhibitorów ACE w specyficznych okolicznościach (u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u pacjentów poddawanych hemodializie)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predysposycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	Często	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	Niezbyt często*	-	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia	Niezbyt często*	-	-
	Hiponatremia	Niezbyt często*	Nieznana	-
	Hiperkalcemia	Rzadko	Rzadko	-
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka	Nieznana	Nieznana	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	-	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Depresja	-	-	Niezbyt często
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-	Rzadko

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często
	Parestezje	Często	Rzadko	Niezbyt często
	Nadciśnienie	-	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe	-	-	Nieznana
	Zaburzenia smaku	Często	-	Niezbyt często
	Senność	Niezbyt często*	-	Często
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby	-	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana	Często
	Krótkowzroczność	-	Nieznana	-
	Niewyraźne widzenie	-	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-
	Szum uszny	Często	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	Często
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Częstoskurcz typu *torsade de pointes* (potencjalnie zakończony zgonem)	-	Nieznana	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	-	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często	-	Niezbyt często
	Duszność	Często	-	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko	Często
	Biegunka	Często	-	Często
	Niestrawność	Często	-	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	-	Często
	Nudności	Często	Rzadko	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często	Często	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	-	Bardzo rzadko
	Jadłowstręt	Często	Często	-
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk Quincke'go	-	-	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Świąd	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	Często	-
	Pokrzywka	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Wykwity	-	-	Niezbyt często
	Łysienie	-	-	Niezbyt często
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry	-	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Złuszczające zapalenie skóry	-	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	-	Często
	Obrzęk okolicy kostek	-	-	Często
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego układowego	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-	-
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	-	-	Bardzo często
	Astenia	Często	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	Bardzo często
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
	Zmęczenie	-	Rzadko	Często

Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Bardzo rzadko**
	Zmniejszenie stężenia sodu z hipowolemią powodującą odwodnienie i nieodpowiednie ortostatyczne	Nieznana	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Nieznana	-
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Nieznana	Nieznana
	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Nieznana	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	

** Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.* ****** najczęściej związane z cholestazą. 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. Amlodypina: zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego. 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 Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **9. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia **10. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Co-Amilessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki Pozwolenie nr 21640 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Co-Amilessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki Pozwolenie nr 21641 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Co-Amilessa, 8 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki Pozwolenie nr 21642 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Co-Amilessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki Pozwolenie nr 21643 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych **11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 17.09.2019 r. Produkt leczniczy Co-Amlessa nie podlega refundacji. Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na recepte. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOTĘPNE NA ZYCZENIE: KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa Tel. (22) 573 75 00, Faks: (22) 573 75 64; E-mail: info.pl@krka.biz; www.krkapolska.pl XIV Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, numer KRS: 0000052060, NIP: 526-10-31-829, numer REGON: 010164219, kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ROXIPER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane, Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane, Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane, Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOCIOWY I ILOŚCIOWY** Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindopriluum)* oraz 1,25 mg indapamidu *(Indapamidum)* Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindopriluum)* oraz 1,25 mg indapamidu *(Indapamidum)* Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindopriluum)* oraz 2,5 mg indapamidu *(Indapamidum)*. Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej), 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindopriluum)* oraz 2,5 mg indapamidu *(Indapamidum)*. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Czerwonawo-brązowe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR1 po jednej stronie. Średnica: około 7,5 mm (definiowana przez stemple). Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Różowe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR2 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple). Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Jasno-różowe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR2 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple). Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Jasnorożowo-brązowe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym znakiem PIR4 po jednej stronie. Średnica: około 10 mm (definiowana przez stemple). **4. WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Produkt leczniczy Roxiper jest wskazany jako leczenie zastępcze u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie rozuwastatyny, peryndoprylu i indapamidu, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przypadku wspólwystępowania jednej z poniższych chorób: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna), mieszana dyslipidemia (typu IIb) lub homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. **5. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA** Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Roxiper to jedna tabletka na dobę, najlepiej rano przed posiłkiem. Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Roxiper powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Roxiper należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana, powiązana choroba, zmiana stanu zdrowia pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczny jest zabieg dawkowania dawkowanie poszczególnych składników produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne substancje czynne, aby określić dawkowanie. Pacjenci w podeszłym wieku Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem leczniczym po sprawdzeniu wpływu na czynność nerek oraz ciśnienie krwi. Zaburzenia czynności nerek U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane. Produkt leczniczy Roxiper nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml/min. U tych pacjentów zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki pojedynczego składnika. Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min. Ocena stanu pacjenta powinna uwzględniać częste oznaczenia stężenia kreatyniny i potasu. Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. Produkt leczniczy Roxiper jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby. Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem wynoszącym 7 lub mniej w skali Child-Pugha. Obserwowano jednak zwiększenie ekspozycji ustrojowej u osób z wynikiem wynoszącym 8 i 9 punktów w skali Child-Pugha. U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem w skali Child-Pugha powyżej 9 punktów. Rasa Zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę obserwowano u osób pochodzenia azjatyckiego. Polimorfizm genetyczny Zmiana są szczególne rodzaje polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, u których występują takie szczególne rodzaje polimorfizmu genetycznego, należy zastosować mniejszą dawkę dobową rozuwastatyny. Terapia skojarzona Rozuwastatyna jest substratem dla białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z pewnymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteazy, w tym połączeniem rytonawiru z atazanawirem, fopinawirem i (lub) tipranawirem. Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy stosowanie tych leków jednocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania rozuwastatyny i terapii równoległej. *Dzieci i młodzież* Produkt leczniczy Roxiper nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji produktu leczniczego Roxiper w tej grupie pacjentów. Sposób podawania Podanie doustne. **6. PRZECIWWSKAZANIA** Przeciwwskazania związane z rozuwastatyną: nadwrażliwość na rozuwastatynę; czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione, utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz jakiekolwiek podwyższenie aktywności aminotransferaz przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN); miopatia; jednoczesne leczenie cyklosporyną; ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży. Przeciwwskazania związane z perynoprylem: nadwrażliwość na perydoprył lub na jakiekolwiek inny inhibitor ACE; obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego), związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE; dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; drugi i trzeci trimestr ciąży; jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roxiper z produktami zawierającymi aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (wspóczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR<60 ml/min/1,73 m²). jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Roxiper wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy w jednej czynnej nerce. Przeciwwskazania związane indapamidem: nadwrażliwość na indapamid lub na jakikolwiek inny lek z grupy sulfonamidów; encefalopatia wątrobowa; ciężkie zaburzenia czynności wątroby; hipokaliemia; zazwyczaj nie zaleca się skojarzenia tego produktu leczniczego z innymi niż przeciwwyrotnicznie lekami, które wywołują częstokurcz komorowy typu *torsades de pointes*; karmienie piersią. Przeciwwskazania związane z produktem leczniczym Roxiper: Wszystkie wymienione powyżej przeciwwskazania, dotyczące każdego ze składników odnoszą się także do produktu leczniczego Roxiper. nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia terapeutycznego, produkt leczniczy Roxiper nie powinien być stosowany u: pacjentów poddawanych dializoterapii; pacjentów z niekorzną, niewywołwaną niewydolnością serca. **7. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** Lit Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego podawania litu wraz produktem złożonym zawierającym perynoprył i indapamid. Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię/ agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Perynoprył należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurynol lub prokainamid, lub w przypadku współistnienia tych czynników ryzyka, zwłaszcza, jeśli już wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli perynoprył jest stosowany u takich pacjentów, zalecа się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich 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 klami 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 naczynioruchowy Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani był rzadko zgłaszany u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym perynoprył. Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, aczkolwiek można stosować leki przeciwhistaminowe w celu łagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może prowadzić do zagrożenia życia, głośni lub krtani, który może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podtrzymywanie drożności dróg oddechowych. Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE niż u pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nawet niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE, mogą wykazywać zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy, a aktywność C-1-esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. sirolimusu, everolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub bel), jeżeli jednocześnie przyjmowane są inne leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zwiększenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub bel), jeżeli jednocześnie przyjmowane są inne leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. sirolimusu, everolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyną. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE odczulanych na jad owadów blonkoskrzydłych (osy, pszczoły) opisywano pojedyncze przypadki występowania przedłużonych, groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego, u pacjentów z alergiami poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadami. Reakcjom tym można zapobiec poprzez odstawienie inhibitora ACE, na co najmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów, którzy wymagają leczenia inhibitorami ACE. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Pacjenci poddawani hemodializoterapii U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepuszczalnych (np. AN 69®) i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano reakcję rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy. Pierwotny aldosteronizm Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina–angiotensyna. Z tego względu nie zalеca się stosowania tego produktu. Stężenie potasu Utrata potasu z hipokaliemią stanowi główne zagrożenie podczas leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii (<3,4 mmol/l) u osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione (niezależnie od liczby przyjmowanych leków), pacjenci z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową i z niewydolnością serca. U tych pacjentów hipokaliemia nasila kardiotoksyczność glikozydów naparstnicy i zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie perynoprylu z indapamidem nie zapobiega hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku jakiegokolwiek leku przeciwnadciśnieniowego podawanego w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu Zwykle nie zalеca się jednoczesnego przyjmowania perynoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub soli potasu. Hiperkaliemia Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii należy niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące choroby, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, a także innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, kwas acetylosalicylowy ≥3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus). Stosowanie suplementów potasu, dodatków do żywności zawierających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może prowadzić do istotnej zmiany stężenia potasu w surowicy zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hiperkaliemia może powodować poważne i niekiedy śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za nieodzowne, należy stosować je z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek . Ciąża Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną. Nadwrażliwość na światło W czasie leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło w czasie leczenia, zalеca się jego przerwanie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zalеca się ochronę odsłoniętych powierzchni skóry przed słońcem i sztucznym promieniowaniem UVA. Zaburzenia czynności nerek W przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. Roxiper nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml / min. U tych pacjentów dawka powinna być ustalana indywidualnie z zwłaszczа po pierwszej dawce na podstawie zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniejszej, jawnej choroby nerek, u których badania krwi wskazują ich niewydolność, bezczynność lub choć zaburzenia, należy zastosować leczenie zastępcze. Zwiększenie ilości mocznika i kreatyniny we krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki. U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. Czynność nerek i leki moczopędne Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej około 25 mg/l, tzn. 220 µmol/l u osoby dorosłej). U osób w podeszłym wieku wartość stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta: Cl = (140 - wiek) × masa ciała / 0,814 × stężenie kreatyniny w osoczu przy czym: wiek jest wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l. Wzór ten ma zastosowanie u mężczyzn w podeszłym wieku, dla kobiet należy go skorygować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85. Na początku leczenia indapamidem hipowolemia i zmiana w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej są zwiększone u osób z ciężką niewydolnością nerek. Leczenie tiazydowymi może powodować u osób z cukrzycą, czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może pogorszyć upredniо występujące zaburzenia czynności nerek. Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej U pacjentów z upredniо występującym niedoborem sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia (w szczególności u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego względu należy prowadzić systematyczną ocenę objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, które mogą wystąpić przy towarzyszących epizodach biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie może wymagać zastosowania dożylnego wlewu roztworu soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po wyrównaniu objętości krwi i ciśnienia tętniczego, leczenie można ponownie rozpocząć mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu. Ryzyko niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, itp.) Obserwowano znaczne pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron zwłaszcza w przypadku znacznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (dieta z ograniczeniem sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z wyjściowo niskim ciśnieniem tętniczym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny może zatem powodować, zwłaszcza po pierwszej dawce oraz w okresie zwiększania dawki produktu leczniczego, istotne zmiany ciśnienia tętniczego, stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, co zwykle wiąże się z niewydolnością nerek. Zwiększenie ilości mocznika i kreatyniny we krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki. U pacjentów leczonych diuretykami istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, które mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie statyną. Zaburzenia czynności wątroby Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodziło do wystąpienia zespołu cholestatycznego rozwijającego się w początkowej fazie przemiany martwicy wątroby, prowadzącej (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną. 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. Stężenie sodu Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia indapamidem, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Wszystkie leki moczopędne mogą zmniejszać stężenie sodu, co może mieć powaane następstwa. Zmniejszenie stężenia sodu początkowo może nie dawać objawów klinicznych i z tego też względu jego monitorowanie ma podstawowe znaczenie. U pacjentów w podeszłym wieku oraz z marskością wątroby badania powinny być wykonywane częściej. 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. Wydłużenie odstępu QT Pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od jego przyczyny (wrodzonej lub jatrogennej) są również zagrożeni zaburzeniami rytmu serca. Hipokaliemia, tak jak bradykardia, jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, a w szczególności częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*. We wszystkich przypadkach konieczne jest częstsze

oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu powinien być przeprowadzony w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie stwierdzenia małego stężenia potasu konieczne jest jego skorygowanie. Stężenie wapnia Tiazydowe i tiazydopodobne leki mocopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i prowadzić do przemijającego, łagodnego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znacznie zwiększone stężenie wapnia może wskazywać na nierozpoznaną nadczynność przytarczyc. U tych pacjentów leczenie należy przerwać i ocenić czynność przytarczyc. Kwas moczowy U pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego może się zwiększyć częstość napadów dny moczanowej. Pacjenci w podeszłym wieku Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować czynność nerek i stężenie potasu. Początkową dawkę należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza u pacjentów z niedoborem wody i elektrolitów), aby uniknąć nagłego niedociśnienia. Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą Ryzyko niedociśnienia dotyczy wszystkich pacjentów, lecz szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego. Leczenie pernyroprylem należy u nich rozpoczynać od małych dawek. 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. Stężenie glukozy we krwi powinno być uważnie kontrolowane u pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, zwłaszcza w trakcie pierwszego miesiąca przyjmowania inhibitora ACE. Niektóre badania wskazują, że tiazydy, jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przeciwcukrzycowego. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, ze zwiększonym stężeniem trójglyceridów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l. Stężenie glukozy we krwi Kontrola stężenia glukozy jest istotna u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza, gdy stężenie potasu jest małe. Niewydolności serca / ciężka niewydolność serca Leczenie pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopnia IV) lub z cukrzycą insulinozależną (samoistna skłonność do hiperkaliemii) powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarskim i z zastosowaniem zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową serca nie należy przerywać leczenia lekami beta-adrenolitycznymi; inhibitor ACE powinien zostać dołączony do leków beta-adrenolitycznych. Różnice wynikające z rasy Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, perypondoryl wykazuje wyraźnie mniejszą skuteczność przeciwnadciśnieniową u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej. Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej. Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie w przypadkach znieczulenia ogólnego, zwłaszcza, gdy stosowane leki znieczulające mają działanie hipotensyjne. Z tego względu, o ile to możliwe, zaleca się przerwanie przyjmowania długo działających inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak perypondoryl, na jeden dzień przed operacją. Sportowcy Sportowców należy ostrzec, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną – indapamid, która może dawać dodatnie wyniki w testach antydopingowych. Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji 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. Wpływ na mięśnie szkieletowe U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków. Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rabdomiolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny jest większa po dawce 40 mg, co zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpoczynać leczenia. Przed leczeniem rozuwastatyną Rozuwastatynę, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rabdomiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą: zaburzenia czynności nerek; niedoczynność tarczycy; dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym; działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem; nadużywanie alkoholu; wiek powyżej 70 lat; sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu; jednoczesne stosowanie fibratów. W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko względem możliwych korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia. Podczas leczenia Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest ≤5 x GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, 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. W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania rozuwastatyny i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Jednocześnie stosowanie rozuwastatyny w dawkach 30 mg i 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane. Rozuwastatynę nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ostry, ciężki stan, sugerujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawek). Produktu leczniczego Roxiper nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (także śmiertelne) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem. Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Roxiper i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza. 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 zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno się prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie tętnicze powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Inhibitory proteaz U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwastatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwastatyny. **8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Stosowanie perypondorylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) występuje u 2% pacjentów leczonych produktem Noliprel. Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to: po podaniu perypondorylu: 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, nudność, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia. po podaniu indapamidu: reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo- grudkowych. b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, wskazane poniżej według 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)Klasyfikacja układów i narządów MedDRA, działania niepożądane, częstość występowania. *Perypondoryl: zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: niezbyt często*: eozynofilia, bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: niezbyt często*: hipoglikemia, hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia, hiponatremia. *Zaburzenia psychiczne*: niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu, bardzo rzadko: splątanie. *Zaburzenia układu nerwowego*: często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, niezbyt często*: omdlenie, senność, bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia oka*: często: zaburzenie widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika*: często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny. *Zaburzenia serca*: niezbyt często*: kołatanie serca, tachykardia, bardzo rzadko: dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe*: często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), niezbyt często*: zapalenie naczyń krwionośnych, nieznana: objaw Reynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: często: kaszel, duszność, niezbyt często: skurcz oskrzeli, bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit*: często: ból brzucha, zaparcie, biegunka, nieistotność, nudności, wymioty, niezbyt często: uchość błony śluzowej jamy ustnej, bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: bardzo rzadko: zapalenie wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: często: świąd, wysypka, niezbyt często: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, niezbyt często: plamica, nieznana: reakcja nadwrażliwości na światło. *Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej*: nieznana: możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: rzadko: zmęczenie. *Badania diagnostyczne*: nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie **Rosuvastatin**. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: rzadko: małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego*: rzadko: nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych). Zaburzenia endokrynologiczne: często: cukrzyca*. Zaburzenia psychiczne*: nieznana: zaburzenie snu, depresja. *Zaburzenia układu nerwowego*: często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, nieznana: neuropatia obwodowa, bardzo rzadko: polineuropatia, utrata pamięci. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: nieznana: kaszel, duszność. *Zaburzenia żołądka i jelit*: często: ból brzucha, zaparcie, nudności, nieznana: biegunka, rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: niezbyt często: świąd, wysypka, pokrzywka, nieznana: zespół Stevensa-Johnsona. *Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej*: często: ból mięśni, rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza, zespół toczniopodobny, zerwanie mięśni, nieznana: zaburzenia ścięgien, czasami zerwanie ścięgien, immunozależna miopatia martwicza, bardzo rzadko: ból stawów. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: bardzo rzadko: krwiomocz. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: bardzo rzadko: ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: często: astenia, nieznana: obrzęk obwodowy. *Badania diagnostyczne*: często: zwiększenie stężenia glukozy we krwi, rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. * *Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.* [1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo ≥5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, zwiększone stężenie trójglyceridów, 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 działanie powikłane związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym perypondorylem. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki. **Dodatkowe informacje związane z rozuwastatyną** Opis wybranych działań niepożądanych *Działanie na nerki*: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Przeważnie ilości białka w moczu od „brak" lub „ślad" do „+" lub więcej stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak" lub „ślad" do „+". W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie ustępuje podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką częstość występowania tego objawu. *Działanie na mięśnie szkieletowe*: U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej. U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości >5 x GGN, leczenie należy przerwać. *Działanie na wątrobę*: Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane: zaburzenia czynności seksualnych, w pojedynczych przypadkach - śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia. Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększenia aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg. *Dzieci i młodzież* W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności >10 x GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Poza tym profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny. 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, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl/Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **9. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Roxiper, 10 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 25063 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Roxiper, 20 mg + 4 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 25064 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Roxiper, 10 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 25065 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Roxiper, 20 mg + 8 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 25066 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 16.05.2019 r. Produkt leczniczy Roxiper nie podlega refundacji. Produkt kategorii dostępności Rp – lek wydawany na receptę.

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie.

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa
tel.: 22 573 75 00, faks: 22 573 75 64
e-mail: info.pl@krka.biz, www.krka-polska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060, NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.

AMLESSA_MK_P_BVDHT_10_2020-0036432