

Nazwa produktu leczniczego: Elestar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane, Elestar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane, Elestar, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Elestar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu); Elestar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu); Elestar, 40 mg + 10, mg tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu. **Postać farmaceutyczna:** tabletki powlekane Elestar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: biała, okrągła, 6 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C73 po jednej stronie; Elestar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: kremowa, okrągła, 8 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C75 po jednej stronie; Elestar, 40 mg + 10, mg tabletki powlekane: brązowo-czerwona, okrągła, 8 mm tabletki powlekana z oznaczeniem C77 po jednej stronie.

Wskazania do stosowania: Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Produkt leczniczy Elestar jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem lub amlodypiną. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorośli: zalecana dawka produktu leczniczego Elestar wynosi jedną tabletkę na dobę.

Produkt leczniczy Elestar o mocy 20 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg. Produkt leczniczy Elestar o mocy 40 mg + 5 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu Elestar o mocy 20 mg + 5 mg. Produkt leczniczy Elestar o mocy 40 mg + 10 mg może być stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Elestar o mocy 40 mg + 5 mg. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego złożonego. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na leczenie produktem leczniczym złożonym.

Pacjentom otrzymującym olmesartan medoksomil i amlodypinę w oddzielnych preparatach można ze względu na wygodę stosowania podawać produkt Elestar zawierający takie same dawki substancji czynnych. Produkt Elestar można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsi): u pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie zalecanej dawki nie jest zazwyczaj konieczne, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność. Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, jeżeli konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg olmesartanu medoksomilu. *Zaburzenia czynności nerek:*

ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania większych dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min), maksymalna dawka olmesartanu medoksomilu wynosi 20 mg na dobę. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny. *Zaburzenia czynności wątroby:*

u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt Elestar należy stosować ostrożnie. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują już leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe, wskazane jest ściśle monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku wszystkich antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W tej grupie pacjentów produkt Elestar należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać. Stosowanie produktu leczniczego Elestar u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane. *Dzieci i młodzież:*

nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Elestar u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne. Sposób podawania Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze. **Przeciwwskazania:**

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Ciężka niewydolność wątroby i niedrożność dróg żółciowych.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Elestar z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Elestar są również: ciężkie niedociśnienie; wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny); zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia); niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale serca. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** *Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu:* u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi podawaniem dużych dawek leków moczopędnych, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Elestar lub ścisłą obserwacją podczas rozpoczynania leczenia. *Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:* u pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, np. antagonistami receptorów angiotensyny II, wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczem lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek. *Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:* istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. *Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:* podczas stosowaniu produktu leczniczego Elestar u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min). Brak doświadczeń dotyczących podawania produktu leczniczego Elestar pacjentom po niedawno przebytych przeszczepieniu nerki lub pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny < 12 ml/min). *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Zaburzenia czynności wątroby:* u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil. Należy zachować ostrożność podając Elestar pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka olmesartanu medoksomilu nie powinna być większa niż 20 mg. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki. Stosowanie produktu leczniczego Elestar jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Hiperkaliemia:* podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II i inhibitorów ACE, podczas leczenia może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek i (lub) niewydolności serca. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w przypadku jednoczesnego podawania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna, itp.). *Lit:* podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Elestar i soli litu. *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej:* kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu: Ze względu na zawartość amlodypiny, podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu. *Pierwotny hiperaldosteronizm:* Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar u tych pacjentów. *Niewydolność serca:* u podatnych osób może dojść do zaburzenia czynności nerek jako skutku hamowania

układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępującej azotemii i (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym podawania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg skali NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Enteropatia typu celiakii: u pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznowiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa).

Różnice etniczne: podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów angiotensyny II, działanie przeciwnadciśnienie-niowe produktu leczniczego Elestar może być nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Osoby w podeszłym wieku: u osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki.

Ciąża: nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Inne: podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar. Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działanie niepożądane: Elestar: najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Elestar są obrzęki obwodowe (11,3%), ból głowy (5,3%) i zawroty głowy (4,5%). Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz działania niepożądane pojedynczych substancji: olmesartanu medoxomilu i amlodypiny na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$) Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Olmesartan/Amlodypina (O+A), olmesartan (O), amlodypina (A).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, bardzo rzadko (A); małopłytkowość, niezbyt często (O), bardzo rzadko (A). *Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje alergiczne/nadwrażliwość na lek, rzadko (O+A), bardzo rzadko (A); reakcja anafilaktyczna, niezbyt często (O). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* hiperglikemia, bardzo rzadko (A); hiperkaliemia, niezbyt często (A+O), rzadko (O); hipertriglicerydemia, często (O); hiperurykemia, często (O). *Zaburzenia psychiczne:* dezorientacja, rzadko (A), depresja, niezbyt często (A), bezsenność, niezbyt często (A); drażliwość, niezbyt często (A), osłabienie libido, niezbyt często (O+A); zmiany nastroju (w tym niepokój), niezbyt często (A). *Zaburzenia układu nerwowego:* zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, często (O+A, O,A); zaburzenia smaku, niezbyt często (A); ból głowy, często (O+A, O, A- w szczególności na początku leczenia); zwiększenie napięcia, bardzo rzadko (A); niedoczulica, niezbyt często (O+A, A); letarg, niezbyt często (O+A); parestezja, niezbyt często (O+A,A); neuropatia obwodowa, bardzo rzadko (A); zawroty głowy ortostatyczne, niezbyt często (O+A); zaburzenia snu, niezbyt często (A); senność, często (A); omdlenie, rzadko (O+A), niezbyt często (A); drżenie, niezbyt często (A); zaburzenia pozapiramidowe, częstość nieznana (A). *Zaburzenia oka:* zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne), często (A). *Zaburzenia ucha i błędnika:* szum uszny, niezbyt często (A); zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niezbyt często (O+A,O). *Zaburzenia serca:* dusznica bolesna,

niezbyt często (O,A-w tym zaostrenie duszniczy bolesnej); zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), niezbyt często (A); zawał mięśnia sercowego, bardzo rzadko (A); kołatanie serca, niezbyt często (O+A), często (A); tachykardia, niezbyt często (O+A). *Zaburzenia naczyniowe*: niedociśnienie, niezbyt często (O+A,A) rzadko (O); niedociśnienie ortostatyczne, niezbyt często (O+A); nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), rzadko (O+A), często (A); zapalenie naczyń krwionośnych, bardzo rzadko (A). *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: zapalenie oskrzeli, często (O); kaszel, niezbyt często (O+A,A), często (O); duszność, niezbyt często (O+A), często (A); zapalenie gardła, często (O); niezbyt błony śluzowej nosa, często (O), niezbyt często (A). *Zaburzenia żołądka i jelit*: ból brzucha, często(O,A), zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie), często (A); zaparcie, niezbyt często (O+A); biegunka, niezbyt często (O+A), często (O); suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt często (O+A,A); niestrawność, niezbyt często (O+A), często (O,A); zapalenie żołądka, bardzo rzadko (A); zapalenie żołądka i jelit, często (O); rozrost dziąseł, bardzo rzadko (A); nudności, niezbyt często (O+A), często (O,A);zapalenie trzustki, bardzo rzadko (A); ból w nadbrzuszu, niezbyt często (O+A);wymioty, niezbyt często (O+A,O,A); enteropatia typu celiakii, bardzo rzadko (O). *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, często (O), bardzo rzadko (A-często współlistniejące z cholestazą), zapalenie wątroby, bardzo rzadko (A), żółtaczką, bardzo rzadko (A).Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, częstość nieznana(O) *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: łysienie, niezbyt często (A), obrzęk naczynioruchowy, rzadko (O), bardzo rzadko (A); alergiczne zapalenie skóry, niezbyt często (O); rumień wielopostaciowy, bardzo rzadko (A); osutka, niezbyt często (O,A); złuszczone zapalenie skóry, bardzo rzadko (A); zwiększona potliwość, niezbyt często(A); zwiększona potliwość, niezbyt często (A); nadwrażliwość na światło, bardzo rzadko(A);świąd, niezbyt często (O,A);plamica, niezbyt często (A), obrzęk Quinckego, bardzo rzadko(A); wysypka, niezbyt często (O+A,O,A); przebarwienie skóry, niezbyt często (A); zespół Stevensa-Johnsona, bardzo rzadko (A); toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, częstość nieznana(A); pokrzywka, rzadko(O+A), niezbyt często (O,A). *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: obrzęk okolicy kostek, często (A), ból stawów, niezbyt często (A); zapalenie stawów, często (O), ból pleców, niezbyt często (O+A,A),często(O); kurcze mięśni, niezbyt często (O+A), rzadko (O), często (A); ból kończyn, niezbyt często (O+A); ból kości, często (O). *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: ostra niewydolność nerek, rzadko (O); krwimocz, często (O); częstsze oddawanie moczu, niezbyt często (A); zaburzenia oddawania moczu, niezbyt często (A); konieczność oddawania moczu w nocy, niezbyt często (A); częstomocz, niezbyt często (O+A), niewydolność nerek, rzadko (O); zakażenie dróg moczowych, często (O); *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: zaburzenia erekcji/impotencja, niezbyt często (O+A,A); ginekomastia, niezbyt często (A); *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: osłabienie, niezbyt często(O+A,O), często(A); ból w klatce piersiowej, często (O), niezbyt często (A); obrzęk twarzy, rzadko (O+A), niezbyt często (O); uczucie zmęczenia, często (O+A,O,A); objawy grypopodobne, często (O); apatia, rzadko (O); złe samopoczucie , niezbyt często(O,A); obrzęk, często (O+A), bardzo często (A); ból, często (O), niezbyt często (A); obrzęki obwodowe, często (O+A,O); obrzęk, który ujawnia się pod wpływem ucisku, często (O+A); *Badania diagnostyczne*: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niezbyt często (O+A), rzadko (O); zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, często (O); zmniejszenie stężenia potasu we krwi, niezbyt często (O+A); zwiększenie stężenia mocznika we krwi, niezbyt często (O+A), rzadko (O); zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, często (O); zmniejszenie stężenia potasu we krwi, niezbyt często (O+A); zwiększenie stężenia mocznika we krwi, często (O); zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, niezbyt często (O+A); zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, niezbyt często (O+A); zwiększenie względem czasowym z przyjmowaniem antagonistów receptorów angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego. *Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1 Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu** Elestar, 20 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 16195; Elestar, 40 mg + 5 mg, tabletki powlekane: 16194; Elestar, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane: 16193. Aktualizacja 07.2022. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rx). **Informacja naukowa:** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane; Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane; Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu; Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu; Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletka powlekana Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: Jasnożółta, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletka powlekana z oznaczeniem C53 po jednej stronie. Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: Szaro-czerwona, okrągła, o średnicy 9,5 mm tabletka powlekana z oznaczeniem C55 po jednej stronie. Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki powlekane: Szaro-czerwona, owalna, o wymiarach 15 x 7 mm tabletka powlekana z oznaczeniem C57 po jednej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. *Leczenie skojarzone* Produkt leczniczy Elestar HCT jest wskazany u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym. *Leczenie zastępcze* Produkt leczniczy Elestar HCT jest wskazany w leczeniu zastępczym u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu, przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i w produkcie jednoskładnikowym (hydrochlorotiazyd lub amlodypina). **DAWKOWANIE: Dorośli** Zalecana dawka produktu leczniczego Elestar HCT to jedna tabletka na dobę. *Leczenie skojarzone*

Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 5 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 20 mg + 5 mg + 12,5 mg. *Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg* może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez skojarzenie 40 mg olmesartanu medoksomilu i 10 mg amlodypiny przyjmowanych w produkcie dwuskładnikowym lub poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 12,5 mg. *Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 25 mg* może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane poprzez stosowanie Elestar HCT o mocy 40 mg + 10 mg + 12,5 mg lub Elestar HCT o mocy 40 mg + 5 mg + 25 mg. Zaleca się stopniowe dostosowanie dawkowania poszczególnych substancji czynnych przed zmianą na skojarzenie trzyskładnikowe. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę leczenia z produktu złożonego o skojarzonym działaniu dwóch składników na leczenie produktem złożonym o skojarzonym działaniu trzech składników. *Leczenie zastępcze*

Pacjenci z ustabilizowanym ciśnieniem tętniczym podczas przyjmowania stałych dawek olmesartanu medoksomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu podawanych w tym samym czasie w postaci produktu dwuskładnikowego (olmesartan medoksomil i amlodypina lub olmesartan medoksomil i hydrochlorotiazyd) i produktu jednoskładnikowego (hydrochlorotiazyd lub amlodypina) mogą być przestawieni na produkt Elestar HCT zawierający te same dawki składników.

Maksymalna zalecana dawka Elestar HCT to 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę. **Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsi)** Zaleca się zachowanie ostrożności, w tym uważne monitorowanie ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki Elestar HCT wynoszącej 40 mg + 10 mg + 25 mg na dobę. U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Elestar HCT u pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Zaleca się szczególną ostrożność, w tym częstszą kontrolę ciśnienia tętniczego. **Zaburzenia czynności nerek** Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania olmesartanu medoksomilu w dawce 40 mg, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) maksymalna dawka Elestar HCT to 20 mg + 5 mg + 12,5 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane. **Zaburzenia czynności wątroby.** Należy zachować ostrożność podczas stosowania Elestar HCT u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dawka Elestar HCT nie może być większa niż 20 mg + 5 mg + 12,5 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek. Tak jak w przypadku innych antagonistów wapnia, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a schemat dawkowania nie został ustalony. Dlatego u tych pacjentów produkt leczniczy Elestar HCT należy stosować ostrożnie. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo należy ją zwiększać. Stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą lub niedrożnością dróg żółciowych. **Dzieci i młodzież** Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. **Sposób podawania:** Tabletkę należy połączyć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze. Produkt Elestar HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka niewydolność nerek (patrz punkt: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia. Ciężka niewydolność wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych. Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Ze względu na zawartość amlodypiny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Elestar HCT są również: - wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny) - ciężkie niedociśnienie- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia)- niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale serca. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: Pacjenci z hipowolemią lub niedoborem sodu:** U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu spowodowanymi intensywną terapią lekami moczopędnymi ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu leczniczego Elestar HCT lub ścisłą obserwacją lekarza podczas rozpoczynania leczenia. **Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:** U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką

zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ, wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia tętniczego, azotemii, skąpomoczem lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe: Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki: Podczas stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku nasilania się zaburzeń czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny < 12 ml/min). **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):** Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. **Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększa się narażenie na amlodypinę i olmesartan medoksomil. Dodatkowo niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby. Należy zachować ostrożność podając Elestar HCT pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka olmesartanu medoksomilu nie powinna być większa niż 20 mg. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki. Stosowanie produktu leczniczego Elestar HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych. **Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:** Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, ze względu na zawartość amlodypiny w produkcie Elestar HCT, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową. **Pierwotny hiperaldosteronizm:** Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elestar HCT u tych pacjentów. **Wpływ na metabolizm i czynność wewnątrzwydzielniczą:** Leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w jawną cukrzycę. Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi.

U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe: Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Tiazydy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodnej lub elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegające o zaburzeniach równowagi wodnej lub elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty. Największe ryzyko wystąpienia hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Elestar HCT, na receptory angiotensyny II (AT₁), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów należących do grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność oraz często monitorować stężenie potasu podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Elestar HCT. Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest przeważnie niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być ukryta nadczynność przytarczyc. W tej sytuacji należy przerwać podawanie leku i przeprowadzić badanie czynności przytarczyc. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcięczenia. **Lit:** Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Elestar HCT i soli litu. **Niewydolność serca:** U podatnych osób może dojść do zaburzenia czynności nerek w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny wiąże się z występowaniem oligurii i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek. W długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo, dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg skali NYHA) zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. **Enteropatia typu celiakii:** U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznowiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa). **Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta** Hydrochlorotiazyd, należący do grupy sulfonamidów, może powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe postępowanie to jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie zachowawcze

lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta jest nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie. **Ciąża:** Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. **Dzieci i młodzież:** Elestar HCT nie jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Osoby w podeszłym wieku:** U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. **Nadwrażliwość na światło:** Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią reakcje nadwrażliwości na światło podczas przyjmowania Elestar HCT, należy przerwać leczenie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się niezbędne, zaleca się ochronę skóry narażonej na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA. **Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:** W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ. **Ostra toksyczność na układ oddechowy:** Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Elestar HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS. **Inne:** Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem. Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych antagonistów receptora angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie tętnicze olmesartanu może być słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, jednak skutek ten nie został zaobserwowany w jednym z trzech badań klinicznych prowadzonych z Elestar HCT obejmujących pacjentów rasy czarnej (30%). Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

DZIAŁANIA NIEPOŻADANE: Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Elestar HCT ustalano w badaniach klinicznych z udziałem 7826 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazylem. Poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu Elestar HCT zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz działania niepożądane pojedynczych substancji: olmesartanu medoxomilu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Elestar HCT są obrzęki obwodowe, ból głowy i zawroty głowy. Do

określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Elestar HCT (EH), olmesartan (O), amlodypina (A), hydrochlorotiazyd (H). **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Zakażenie górnych dróg oddechowych: często (EH), Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: często (EH); Zakażenie układu moczowego: często (EH,O); Zapalenie ślinianek: rzadko (H). **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy): częstość nieznana (H). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** Leukopenia: bardzo rzadko (A), rzadko (H); Małopłytkowość: niezbyt często (O), bardzo rzadko (A), rzadko (H); Zahamowanie czynności szpiku kostnego: rzadko (H); Neutropenia/agranulocytoza: rzadko (H); Niedokrwistość hemolityczna: rzadko (H); Niedokrwistość aplastyczna: rzadko (H). **Zaburzenia układu immunologicznego** Reakcje anafilaktyczne: niezbyt często (O); Nadwrażliwość na lek: bardzo rzadko (A). **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** Hiperkaliemia: niezbyt często (EH), rzadko (O); Hipokaliemia: niezbyt często (EH), często (H); Anoreksja: niezbyt często (H); Glikozuria: często (H); Hiperkalcemia: często (H); Hiperglikemia: bardzo rzadko (A), często (H); Hipomagnezemia: często (H); Hiponatremia: często (H); Hipochloremia: często (H); Hipertriglicerydemia: często (O); bardzo często (H); Hipercholesterolemia: bardzo często (H); Hiperurykemia: często (O), bardzo często (H); Zasadowica hipochloremiczna: bardzo rzadko (H); Hiperamylazemia: często (H). **Zaburzenia psychiczne** Splątanie: rzadko (A), często (H); Depresja: niezbyt często (A), rzadko (H); Apatia: rzadko (H); Drażliwość: niezbyt często (A); Niepokój: rzadko (H); Zmiany nastroju (w tym lęk): niezbyt często (A); Zaburzenia snu (w tym bezsenność): niezbyt często (A), rzadko (H). **Zaburzenia układu nerwowego** Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego: często (EH,O,A,H); Ból głowy: często (EH,O,A), rzadko (H); Zawroty głowy ortostatyczne: niezbyt często (EH); Stan przedomdleniowy: niezbyt często (EH); Zaburzenia smaku: niezbyt często (A); Zwiększenie napięcia mięśni: bardzo rzadko (A); Osłabienie czucia: niezbyt często (A); Parestezja: niezbyt często (A), rzadko (H); Neuropatia obwodowa: bardzo rzadko (A); Senność: często (A); Omdlenie: niezbyt często (A); Drgawki: rzadko (H); Utrata apetytu: niezbyt często (H); Drżenie: niezbyt często (A); Drżenie: niezbyt często (A); Zaburzenia pozapiramidowe: częstość nieznana (A). **Zaburzenia oka** Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne, niewyraźne widzenie): często (A), rzadko (H); Zmniejszone wytwarzanie łez: rzadko (H); Pogorszenie krótkowzroczności: niezbyt często (H); Widzenie na żółto: rzadko (H); Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta: częstość nieznana (H); nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką: częstość nieznana (N). **Zaburzenia ucha i błędnika** Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego: niezbyt często (EH,O); Szum uszny: niezbyt często (A). **Zaburzenia serca** Kołatanie serca: często (EH), często (A); Tachykardia: niezbyt często (EH); Zawał mięśnia sercowego: bardzo rzadko (A); Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków): niezbyt często (A), rzadko (H); Dławica piersiowa: niezbyt często (O), niezbyt często (w tym zaostrenie duszniczy bolesnej) (A); **Zaburzenia naczyń** Niedociśnienie: często (EH), rzadko (O), niezbyt często (A); Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy): niezbyt często (EH), często (A); Niedociśnienie ortostatyczne: niezbyt często (H); Zapalenie naczyń krwionośnych (w tym martwicze zapalenie naczyń): bardzo rzadko (A), rzadko (H); Zakrzepica: rzadko (H); Zatorowość: rzadko (H). **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** Kaszel: niezbyt często (EH), często (O), niezbyt często (A); Zapalenie oskrzeli: często (O); Duszność: często (A), rzadko (H); Zapalenie gardła: często (O); Nieżyt błony śluzowej nosa: często (O), niezbyt często (A); Ciężkie śródmiąższowe zapalenie płuc: rzadko (H); Niewydolność oddechowa: niezbyt często (H); Obrzęk płuc: rzadko (H); Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS): bardzo rzadko (H). **Zaburzenia żołądka i jelit** Biegunka: często (EH,O,H); Nudności: często (EH,O,A,H); Zaparcie: często (EH,H); Suchość błony śluzowej jamy ustnej: niezbyt często (EH,A); Ból brzucha: często (O,A,H); Zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie): często (A); Wzdęcie: często (H); Niestrawność: często (O,A); Nieżyt żołądka:

bardzo rzadko (A); Podrażnienie żołądka: często (H); Zapalenie żołądka i jelit: często (O); Rozrost dziąseł: bardzo rzadko (A); Porażenna niedrożność jelit: bardzo rzadko (H); Zapalenie trzustki: bardzo rzadko (A), rzadko (H); Wymioty: niezbyt często (O,A), często (H); Enteropatia typu celiakii: bardzo rzadko (O). **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** Zapalenie wątroby: bardzo rzadko (A); Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną): bardzo rzadko (A), rzadko (H); Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego: rzadko (H). Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym* częstość nieznana (O). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Łysienie: niezbyt często (A); Obrzęk naczynioruchowy: rzadko (O), bardzo rzadko (H); Alergiczne zapalenie skóry: niezbyt często (O); Rumień wielopostaciowy: bardzo rzadko (A); Rumień: niezbyt często (H); Reakcje o typie toczenia rumieniowatego skórno: rzadko (H); Osutka: niezbyt często (O, A,); Złuszczające zapalenie skóry: bardzo rzadko (A); Zwiększona potliwość: niezbyt często (A); Nadwrażliwość na światło: bardzo rzadko (A), niezbyt często (H); Świąd: niezbyt często (O,A,H); Plamica: niezbyt często (A,H); Obrzęk Quinckiego: bardzo rzadko (A); Wysypka: niezbyt często (O,A,H); Reaktywacja toczenia rumieniowatego skórno: rzadko (H); Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka: częstość nieznana (A), rzadko (H); Przebarwienie skóry: niezbyt często (A); Zespół Stevensa-Johnsona: bardzo rzadko (A); Pokrzywka: niezbyt często (O,A,H). **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej** Kurcze mięśni: często (EH,A), rzadko (O); Obrzęk stawów: często (EH); Osłabienie mięśni: niezbyt często (EH), rzadko (H); Obrzęk okolicy kostek: często (A); Ból stawów: niezbyt często (A); Zapalenie stawów: często (O); Ból pleców: często (O); niezbyt często (A); Niedowład: rzadko (H); Ból mięśni: niezbyt często (O,A); Ból kości: często (O). **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** Częstomocz: często (EH); Częstsze oddawanie moczu: niezbyt często (A); Ostra niewydolność nerek: rzadko (O); Krwimocz: często (O); Zaburzenia oddawania moczu: niezbyt często (A); Oddawanie moczu w nocy: niezbyt często (A); Śródmiąższowe zapalenie nerek: rzadko (H); Niewydolność nerek: rzadko (O,H). **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** Zaburzenia erekcji/impotencja: niezbyt często (EH,A,H); Ginekomastia: niezbyt często (A). **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Osłabienie: często (EH,A), niezbyt często (O); Obrzęki obwodowe: często (EH,O); Zmęczenie: często (EH,O,A); Ból w klatce piersiowej: często(O), niezbyt często (A); Gorączka: rzadko (H); Objawy grypopodobne: często (O); Letarg: rzadko (O); Złe samopoczucie: niezbyt często (O,A); Obrzęk: bardzo często (A); Ból: często (O), niezbyt często (A); Obrzęk twarzy: niezbyt często (O). **Badania diagnostyczne** Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi: często (EH,H), rzadko (O); Zwiększenie stężenia mocznika we krwi: często (EH,O,H); Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi: często (EH); Zmniejszenie stężenia potasu we krwi: niezbyt często (EH); Zwiększenie stężenia transferazy gamma-glutamylowej: niezbyt często (EH); Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej: niezbyt często (EH); Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej: niezbyt często (EH); Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: często (O), bardzo rzadko (zwykle współistnieje z cholestatą) (A); Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi: często (O); Zmniejszenie masy ciała: niezbyt często (A); Zwiększenie masy ciała: niezbyt często (A). Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie antagonistów receptora angiotensyny II. U pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego. Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z amlodypiną w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Elestar HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego. **Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i amlodypiny: Zaburzenia układu immunologicznego** Nadwrażliwość na lek: rzadko. **Zaburzenia żołądka i jelit** Ból w nadbrzuszu: niezbyt często. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** Osłabienie libido: niezbyt często. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Obrzęk ciastowaty: często; Letarg: niezbyt często. **Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe oraz tkanki łącznej** Ból kończyn: niezbyt często.

Poniżej wymieniono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące skojarzenia olmesartanu medoksomilu z hydrochlorotiazydem w stałych dawkach, których nie wykazano dla leku Elestar HCT, ani też olmesartanu medoksomilu lub hydrochlorotiazydu stosowanych w monoterapii lub odnotowane w większej częstotliwości dla skojarzenia dwuskładnikowego. **Skojarzenie olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazydu:** **Zaburzenia układu nerwowego** Zaburzenia przytomności (w tym utrata przytomności): rzadko. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Wyprysk: niezbyt często. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej** Ból kończyn: niezbyt często. **Badania diagnostyczne** Niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu: rzadko. *Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1 Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg, Luksemburg **NUMERY POZWOLEŃ NA**

DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydane przez Prezesa URPLW MiPB: 18948 - Elestar HCT, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg; 18949 - Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 12,5 mg; 18951 - Elestar HCT, 40 mg + 10 mg + 25 mg. Aktualizacja: 07.2022. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp).

INFORMACJA NAUKOWA: BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00 Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

Nazwa produktu leczniczego: Revival, 20 mg, tabletki powlekane; Revival, 40 mg, tabletki powlekane.

Skład jakościowy i ilościowy: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu; Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg olmesartanu medoksomilu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Revival, 20 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 123,2 mg laktozy jednowodnej; Revival, 40 mg, tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera 246,4 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekana: Revival, 20 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym oznaczeniem C14; Revival, 40 mg, tabletki powlekane: białe, owalne tabletki powlekane z jednostronnie wytłoczonym oznaczeniem C15. **Wskazania do stosowania:** Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorosli. Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu to 10 mg podawane jeden raz na dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane tą dawką, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg jeden raz na dobę (dawka optymalna). Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia krwi, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do maksymalnej dobowej dawki, wynoszącej 40 mg lub można wprowadzić dodatkowo leczenie hydrochlorotiazylem. Działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu zaznacza się w sposób istotny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a maksimum osiąga po około 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Należy to brać pod uwagę u każdego pacjenta w przypadku rozważania zmiany dawkowania. *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub starsi):* Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz poniżej informacje dotyczące dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek). Jeżeli jest wymagane zwiększanie dawki do maksymalnej dawki 40 mg na dobę należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi. *Zaburzenia czynności nerek* Maksymalna dawka dobową u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 – 60 ml/min) to 20 mg olmesartanu medoksomilu jeden raz na dobę. Doświadczenie ze stosowaniem większych dawek w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min), z uwagi na ograniczone doświadczenie ze stosowaniem leku w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby.* W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania zalecanej dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dawkę początkową 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, zaś maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. Należy ściśle kontrolować ciśnienie tętnicze i czynność nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe. Ponieważ brak doświadczeń z podawaniem olmesartanu medoksomilu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie wolno stosować olmesartanu medoksomilu u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych. *Dzieci i młodzież.* Dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat: Zalecana dawka początkowa olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat to 10 mg podawane jeden raz na dobę. U dzieci, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane tą dawką, dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do 20 mg jeden raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia krwi, u dzieci o masie ciała ≥ 35 kg dawkę olmesartanu medoksomilu można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 40 mg. U dzieci o masie ciała < 35 kg, nie należy przekraczać dawki wynoszącej 20 mg na dobę. Dzieci w innym wieku: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności olmesartanu medoksomilu u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Nie należy stosować olmesartanu medoksomilu u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej. Sposób podawania: W celu ułatwienia stosowania, zaleca się przyjmowanie produktu Revival codziennie o tej samej porze, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków, na przykład w porze śniadania. Tabletki należy połykać, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody). Nie należy żuć tabletki. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję

pomocniczą. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Niedrożność dróg żółciowych. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Revival z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Zmniejszenie objętości

wewnątrznaczyniowej: U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu w organizmie spowodowanym intensywnym leczeniem diuretycznym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Stany te należy wyrównać przed podaniem olmesartanu medoksomilu. **Inne stany przebiegające z**

pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron: U pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczny lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych objawów w przypadku podawania antagonistów receptora angiotensyny II. **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:** Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych preparatami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. **Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:** Podczas podawania olmesartanu medoksomilu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min). Brak doświadczenia w podawaniu olmesartanu medoksomilu pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (tj. klirens kreatyniny <12 ml/min). **Zaburzenia czynności wątroby:**

Ponieważ brak doświadczenia w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się podawania olmesartanu medoksomilu w tej grupie pacjentów. **Hiperkaliemia:** Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii. Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, która może prowadzić do zgonu, jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu we krwi i (lub) u pacjentów, u których współistnieją te czynniki ryzyka. Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka i rozważyć inne możliwości leczenia (patrz również punkt poniżej „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)”). Za główne czynniki ryzyka hiperkaliemii uważa się: Cukrzycę, zaburzenia czynności nerek, wiek (>70 lat); Stosowanie w skojarzeniu z innym/innymi lekami wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) z suplementami potasu. Niektóre leki lub grupy leków mogą powodować hiperkaliemię: substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim; Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe zaostrzenie choroby nerek (np. choroby zakaźne), rozpad komórek (np. ostre niedokrwienie kończyny, rozpad mięśni szkieletowych, rozległy uraz). U pacjentów z grupy ryzyka zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi. **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron**

(RAA): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE

oraz antagonistów receptora angiotensyny II. **Lit:** Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II nie zaleca się jednoczesnego podawania soli litu i olmesartanu medoksomilu (patrz punkt 4.5). **Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej; kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu:** Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność podczas podawania olmesartanu medoksomilu pacjentom ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową. **Pierwotny hiperaldosteronizm:** Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Z tego powodu nie zaleca się stosowania olmesartanu medoksomilu u tych pacjentów. **Enteropatia typu celiakii:** U pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznawiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa). **Różnice etniczne:** Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu jest nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Ciąża:** Nie należy rozpoczynać podawania antagonistów angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. **Inne:** Podobnie jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie tętnicze, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może doprowadzić do wystąpienia zawału serca lub udaru niedokrwiennego mózgu. Produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Revival są bóle głowy (7,7%), objawy grypopodobne (4,0%) i zawroty głowy (3,7%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Revival są bóle głowy (7,7%), objawy grypopodobne (4,0%) i zawroty głowy (3,7%). W badaniach dotyczących monoterapii, kontrolowanych placebo, jedynym działaniem niepożądanym związanym jednoznacznie z podawanym lekiem były zawroty głowy (częstość występowania 2,5% wśród pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil i 0,9% wśród przyjmujących placebo). Częstość występowania była również nieco większa u pacjentów przyjmujących olmesartan medoksomil, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, w odniesieniu do: hipertriglicydemii (2,0% w porównaniu z 1,1%) i zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej (1,3% w porównaniu z 0,7%). **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu Revival zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu i uzyskane ze zgłoszeń spontanicznych zostały przedstawione w poniższej tabeli. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (≥ 10), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Małopłytkowość, niezbyt często. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Reakcje anafilaktyczne, niezbyt często. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Hipertriglicydemia, często. Hiperurykemia, często. Hiperkaliemia, rzadko. **Zaburzenia układu nerwowego:** Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, często. Ból głowy, często. **Zaburzenia ucha i błędnika:** Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niezbyt często. **Zaburzenia serca:** Dławica piersiowa, niezbyt często. **Zaburzenia naczyniowe:** Niedociśnienie, rzadko. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Zapalenie oskrzeli, często. Zapalenie gardła, często. Kaszel,

często. Nieżyt błony śluzowej nosa, często. Zaburzenia żołądka i jelit: Nieżyt żołądka i jelit, często. Biegunka, często. Ból brzucha, często. Nudności, często. Niestrawność, często. Wymioty, niezbyt często. Enteropatia typu celiakii, bardzo rzadko. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym* częstość nieznana. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Osutka, niezbyt często. Alergiczne zapalenie skóry, niezbyt często. Pokrzywka, niezbyt często. Wysypka, niezbyt często. Świąd, niezbyt często. Obrzęk naczynioruchowy, rzadko. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Zapalenie stawów, często. Ból pleców, często. Ból kości, często. Ból mięśni, niezbyt często. Kurcze mięśni, rzadko. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Krwiomocz, często. Zakażenie dróg moczowych, często. Ostra niewydolność nerek, rzadko. Niewydolność nerek, rzadko. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Ból, często. Ból w klatce piersiowej, często. Obrzęki obwodowe, często. Objawy grypopodobne, często. Zmęczenie, często. Obrzęk twarzy, niezbyt często. Osłabienie, niezbyt często. Złe samopoczucie, niezbyt często. Letarg, rzadko. Badania diagnostyczne: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, często. Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, często. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, często. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, rzadko. Odnotowano pojedyncze przypadki rhabdomyolizy u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora angiotensyny II. Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów Dzieci i młodzież: Bezpieczeństwo stosowania olmesartanu medoksomilu było monitorowane w grupie 361 dzieci i młodzieży, w wieku od 1 roku do 17 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i nasilenie działań niepożądanych są podobne do występujących u osób dorosłych, częstotliwość występowania poniższych działań niepożądanych jest większa u dzieci: Krwawienie z nosa jest często występującym działaniem niepożądanym u dzieci (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$), którego nie odnotowano u osób dorosłych; W ciągu 3 tygodni badania z podwójnie ślepą próbą częstość występowania zawrotów głowy i bólu głowy była prawie dwukrotnie większa u dzieci w wieku 6-17 lat, które stosowały wysokie dawki olmesartanu medoksomilu. Ogólny profil bezpieczeństwa olmesartanu medoksomilu u dzieci i młodzieży nie różni się znacznie od profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych. *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsi)*. U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania niedociśnienia jest nieznacznie zwiększona - z występującej rzadko do występującej niezbyt często. *Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare, 1611 Luksemburg. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu** 11404/ 11403/ 11402. Aktualizacja: 02.2022. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rx). **INFORMACJA NAUKOWA:** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

Nazwa własna produktu leczniczego: Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazyd (*Hydrochlorothiazidum*). Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg olmesartanu medoksomilu (*Olmesartanum medoxomilum*) i 25 mg hydrochlorotiazyd (*Hydrochlorothiazidum*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 110,7 mg laktozy jednowodnej. Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę powlekana zawiera 98,2 mg laktozy jednowodnej.

Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane. Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, czerwono-żółte, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 8,5 mm z jednostronnie wytłoczonym symbolem C22. Revival Plus, 20 mg + 25 mg, różowawe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 8,5 mm, z jednostronnie wytłoczonym symbolem C24. **Wskazania do stosowania:** Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy złożony Revival Plus jest wskazany do stosowania przez dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie Dorosli: Revival Plus nie jest przeznaczony do stosowania podczas rozpoczynania leczenia, ale jest wskazany dla pacjentów, u których dawka 20 mg olmesartanu medoksomilu nie zapewnia dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego. Revival Plus jest podawany raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg na leczenie produktem złożonym, pamiętając, iż maksymalne obniżenie ciśnienia krwi występuje po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia olmesartanem medoksomilem. Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Produkt Revival Plus zawierający 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazyd może być podawany pacjentom, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii olmesartanem medoksomilem w dawce 20 mg. Produkt Revival Plus zawierający 20 mg olmesartanu medoksomilu + 25 mg hydrochlorotiazyd może być podawany pacjentom, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia produktem złożonym Revival Plus o mocy 20 mg olmesartanu medoksomilu + 12,5 mg hydrochlorotiazyd. *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat lub starsi).* Pacjentom w podeszłym wieku zaleca się takie samo dawkowanie złożonego produktu leczniczego jak dla osób dorosłych. *Zaburzenia czynności nerek:* jeżeli Revival Plus jest stosowany przez pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min), zalecana jest okresowa kontrola czynności nerek. Revival Plus jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). *Zaburzenia czynności wątroby:* Revival Plus należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg olmesartanu medoksomilu raz na dobę, a maksymalna dawka nie może być większa niż 20 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymują już leki moczopędne i (lub) inne leki przeciwnadciśnieniowe wskazane jest ściśle monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek. Brak doświadczenia ze stosowaniem olmesartanu medoksomilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Revival Plus nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą lub niedrożnością dróg żółciowych. *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Revival Plus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane na ten temat nie są dostępne. Sposób podawania: Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki nie należy żuć i należy ją przyjmować codziennie o tej samej porze. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancje czynne, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne substancje będące pochodnymi sulfonamidu (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia, hiponatremia i objawowa hiperurykemia. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, cholestaza i niedrożność dróg żółciowych. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Revival Plus z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej: u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu w organizmie spowodowanymi intensywnym leczeniem diuretycznym, ograniczeniem soli w diecie, biegunką lub wymiotami, może, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku, wystąpić objawowe niedociśnienie. Należy wyrównać te zaburzenia przed podaniem produktu leczniczego Revival Plus. *Inne stany przebiegające z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:* u pacjentów, u których napięcie ścian naczyń krwionośnych i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie innymi produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ było wiązane z występowaniem ostrego niedociśnienia, azotemii, skąpomoczem lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron. *Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:* produktu Revival Plus nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i < 60 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże u tych pacjentów Revival Plus należy podawać ostrożnie; zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych. W przypadku pogarszającej się czynności nerek, konieczna jest ponowna ocena leczenia i ewentualne odstawienie leku moczopędnego. Brak doświadczenia z podawaniem Revival Plus pacjentom po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Zaburzenia czynności wątroby:* Obecnie brak doświadczenia w leczeniu olmesartanem medoksomilem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dodatkowo, niewielkie zmiany równowagi wodno - elektrolitowej występujące w czasie leczenia tiazydami mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby. Z tego powodu należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie leku Revival Plus przez pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, cholestazą i niedrożnością dróg żółciowych. *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej; kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu:* podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową. *Pierwotny hiperaldosteronizm:* Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z reguły nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Revival Plus u tych pacjentów. *Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy:* leczenie tiazydami może prowadzić do pogorszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. W czasie leczenia tiazydami utajona cukrzyca może przejść w jawną cukrzycę. Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów to znane działania niepożądane towarzyszące leczeniu tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów leczonych tiazydami może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa. *Zaburzenia elektrolitowe:* tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Tiazydy, także hydrochlorotiazyd, mogą prowadzić do zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej (w tym hipokaliemii, hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej). Objawy ostrzegawcze zaburzeń równowagi wodno - elektrolitowej to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty. Największe ryzyko wystąpienia hipokaliemii dotyczy pacjentów z marskością wątroby,

pacjentów, u których dochodzi do gwałtownego zwiększonego wydalania moczu, pacjentów otrzymujących drogą doustną niedostateczną ilość elektrolitów i pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Natomiast w związku z antagonistycznym działaniem olmesartanu medoksomilu, wchodzącego w skład produktu Revival Plus, na receptory angiotensyny II (AT_1), może wystąpić hiperkaliemia, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek i (lub) niewydolności serca i cukrzycy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas podawania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli kuchennej zawierających potas oraz innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu w osoczu (np. heparyny) jednocześnie z produktem Revival Plus. Nie ma dowodów na to, że olmesartan medoksomil może zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu hiponatremii wywołanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest ogólnie łagodny i zazwyczaj nie wymaga leczenia. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi mimo braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Przyczyną wystąpienia hiperkalcemii może być nierozpoznana nadczynność przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu wraz z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. W czasie upałów u pacjentów ze skłonnością do obrzęków może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. *Lit:* podobnie jak w przypadku innych produktów złożonych zawierających antagonistów receptora angiotensyny II oraz tiazydy, nie zaleca się jednoczesnego podawania soli litu i produktu Revival Plus. *Enteropatia typu celiakii:* u pacjentów przyjmujących olmesartan, po kilku miesiącach do kilku lat od rozpoczęcia leczenia, w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężką, przewlekłą biegunkę ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, prawdopodobnie spowodowaną miejscową opóźnioną reakcją nadwrażliwości. Wyniki biopsji jelit często wykazują atrofię kosmków u pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy podczas leczenia olmesartanem oraz w przypadku braku innej etiologii należy natychmiast przerwać leczenie olmesartanem i nie należy wznowiać leczenia. Jeżeli biegunka nie ustąpi w ciągu tygodnia po odstawieniu olmesartanu należy rozważyć wizytę u lekarza specjalisty (np. gastroenterologa). *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:* Hydrochlorotiazyd, należący do grupy sulfonamidów, może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe postępowanie to jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta jest nadwrażliwość na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie. *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:* w dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ. *Ostra toksyczność na układ oddechowy* Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Revival Plus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu

hydrochlorotiazynu wystąpił ARDS. *Różnice etniczne*: podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, działanie obniżające ciśnienie krwi olmesartanu medoksomilu jest nieco słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. *Test antydopingowy*: hydrochlorotiazyd wchodzący w skład produktu Revival Plus może powodować dodatni wynik testu antydopingowego. *Ciąża*: nie należy rozpoczynać podawania antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. *Inne*: nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku uogólnionych zmian miażdżycowych, u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia w mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem. Opisywano zaostrzenie lub ujawnienie się układowego tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych. Produkt leczniczy Revival Plus zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane**: najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia produktem Revival Plus są bóle głowy (2,9%), zawroty głowy (1,9%) i zmęczenie (1,0%). Hydrochlorotiazyd może powodować lub nasilać niedobór objętości wewnątrznaczyniowej, co z kolei może prowadzić do zaburzeń równowagi elektrolitowej. W badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1155 pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd w dawkach 20 mg + 12,5 mg lub 20 mg + 25 mg oraz 466 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 21 miesięcy, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd była podobna do występującej w grupie kontrolnej. Także częstość odstawiania leku z powodu działań niepożądanych była podobna dla produktu złożonego zawierającego olmesartan medoksomil + hydrochlorotiazyd 20 mg + 12,5 mg – 20 mg + 25 mg (2%) i placebo (3%). Wydaje się, że całkowita częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym olmesartan medoksomil/hydrochlorotiazyd w stosunku do grupy kontrolnej była niezwiązana z wiekiem (<65 lat w porównaniu z ≥ 65 lat), płcią ani rasą, chociaż częstość występowania zawrotów głowy była większa u pacjentów w wieku ≥75 lat. Dodatkowo, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Revival Plus w większej dawce skojarzonej zbadano w badaniach klinicznych z udziałem 3709 pacjentów otrzymujących olmesartan medoksomil z hydrochlorotiazydem w dawkach 40 mg + 12,5 mg oraz 40 mg + 25 mg. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu Revival Plus zaobserwowane podczas badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu oraz uzyskane ze spontanicznych zgłoszeń, jak również działania niepożądane pojedynczych substancji - olmesartanu medoksomilu i hydrochlorotiazynu, określone na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa tych substancji. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (≥10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **RP** (Revival Plus) **O** (Olmesartan) **H** (Hydrochlorotiazyd). *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: zapalenie ślinianek, rzadko (H). *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), częstość nieznaną (H). *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: niedokrwistość aplastyczna, rzadko (H); zahamowanie czynności szpiku kostnego, rzadko (H); niedokrwistość hemolityczna, rzadko (H); leukopenia, rzadko (H); neutropenia/agranulocytoza, rzadko (H), małopłytkowość, niezbyt często (O), rzadko (H). *Zaburzenia układu immunologicznego*: reakcje anafilaktyczne, niezbyt często (O,H). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: anoreksja, niezbyt często (H), cukromocz, często (H), hiperkalcemia, często (H), hipercholesterolemia, niezbyt często (RP), bardzo często (H); hiperglikemia, często (H); hiperkaliemia, rzadko (O), hipertriglicydemia, niezbyt często (RP), często (O), bardzo często (H); hiperurykemia, niezbyt często (RP), często (O), bardzo często (H); hipochloremia, często (H); zasadowica hipochloremiczna, bardzo rzadko (H); hipokaliemia, często (H); hipomagnezemia, często (H); hiponatremia, często (H); hiperamylazemia, często (H); *Zaburzenia psychiczne*: apatia, rzadko (H);

depresja, rzadko (H); niepokój, rzadko (H); zaburzenia snu, rzadko (H). *Zaburzenia układu nerwowego*: splątanie, często (H); drgawki, rzadko (H); zaburzenia świadomości (np. utrata przytomności), rzadko (RP); zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, często (RP, O, H); ból głowy, często (RP, O), rzadko (H); utrata apetytu, niezbyt często (H); parestezja, rzadko (H); ortostatyczne zawroty głowy, niezbyt często (RP); senność, niezbyt często (RP); omdlenie, niezbyt często (RP). *Zaburzenia oka*: zmniejszone wydzielanie łez, rzadko (H); przemijające niewyraźne widzenie, rzadko (H); pogorszenie istniejącej krótkowzroczności, niezbyt często (H); ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta, częstość nieznana (H); nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, częstość nieznana (H) widzenie na żółto, rzadko (H); *Zaburzenia ucha i błędnika*: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niezbyt często (RP, O), rzadko (H); *Zaburzenia serca*: dławica piersiowa, niezbyt często (O); zaburzenia rytmu serca, rzadko (H); kołatanie serca, niezbyt często (RP); *zaburzenia naczyniowe*: zatorowość, rzadko (H), niedociśnienie, niezbyt często (RP), rzadko (O); martwicze zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), rzadko (H); Niedociśnienie ortostatyczne, niezbyt często (RP,H); zakrzepica, rzadko (H); *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: zapalenie oskrzeli, często (O); kaszel, niezbyt często (RP), często (O); duszność, rzadko (H); śródmiąższowe zapalenie płuc, rzadko (H); zapalenie gardła, często (O); obrzęk płuc, rzadko (H); niewydolność oddechowa, niezbyt często (H), niezbyt błony śluzowej nosa, często (O); zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) bardzo rzadko(H); *Zaburzenia żołądka i jelit*: ból brzucha, niezbyt często (RP), często (O,H); zaparcie, często (H); biegunka, niezbyt często (RP), często (O,H); niestrawność, niezbyt często (RP), często (O); podrażnienie żołądka, często (H); niezbyt żołądka i jelit, często (O); wzdęcie, często (H); nudności, niezbyt często (RP), często (O,H); zapalenie trzustki, rzadko (H); porażenna niedrożność jelit, bardzo rzadko (H); wymioty, niezbyt często (RP, O), często (H); enteropatia typu celiakii, bardzo rzadko (O). *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, rzadko (H); żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką cholestatyczną), rzadko (H). Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym* (O) częstość nieznana. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: alergiczne zapalenie skóry, niezbyt często (O); skórne reakcje anafilaktyczne, rzadko (H); obrzęk naczyń ruchowy, rzadko (RP,O); reakcje o typie toczenia rumieniowatego skórno, rzadko (H); wyprysk, niezbyt często (RP); rumień, niezbyt często (H); osutka, niezbyt często (O); nadwrażliwość na światło, niezbyt często (H); świąd, niezbyt często (O,H); plamica, niezbyt często (H); wysypka, niezbyt często (RP,O,H); reaktywacja toczenia rumieniowatego skórno, rzadko (H); toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rzadko (H); pokrzywka, rzadko (RP), niezbyt często (O,H); *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: ból stawów, niezbyt często (RP); zapalenie stawów, często (O); ból pleców, niezbyt często (RP), często (O); kurcze mięśni, niezbyt często (RP), rzadko (O); osłabienie mięśni, rzadko (H); ból mięśni, niezbyt często (RP,O), ból kończyn, niezbyt często (RP), niedowład, rzadko (H); ból kości, często (O). *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: ostra niewydolność nerek, rzadko (RP,O);krwimocz, niezbyt często (RP), często (O); śródmiąższowe zapalenie nerek, rzadko (H); niewydolność nerek, rzadko (O); zaburzenia czynności nerek, rzadko (H), zakażenia dróg moczowych, często (O). *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: zaburzenia wzrodu, niezbyt często (RP, H). *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: astenia, często (RP), niezbyt często (O); ból w klatce piersiowej, często (RP,O), obrzęk twarzy, niezbyt często (O); zmęczenie, często (RP,O); gorączka, rzadko (H); objawy grypopodobne, często (O); letarg, rzadko (O); złe samopoczucie, rzadko (RP), niezbyt często (O); ból, często (O); obrzęki obwodowe, często (RP,O); osłabienie, niezbyt często (RP). *Badania diagnostyczne*:zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, niezbyt często (RP); zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, niezbyt często (RP); zwiększenie stężenia wapnia we krwi, niezbyt często (RP); zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niezbyt często (RP), rzadko (O), często (H), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, często (O); zwiększenie stężenia cukru we krwi, niezbyt często (RP); zmniejszenie wartości hematokrytu, rzadko (RP); zmniejszenie stężenia hemoglobiny, rzadko (RP); zwiększenie stężenia lipidów we krwi, niezbyt często (RP); zmniejszenie stężenia potasu we krwi, niezbyt często (RP); zwiększenie stężenia mocznika we krwi, niezbyt często (RP), często (O,H); zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rzadko (RP), zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, rzadko (RP); zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, niezbyt często (RP); zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, często (O).

*Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby, z okresem utajenia od kilku miesięcy do kilku lat, ustępującego po odstawieniu olmesartanu.

Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących antagonistów receptora angiotensyny II. Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych

z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** Menarini International Operations Luxembourg S.A.1, Avenue de la Gare 1611 Luxembourg Luksemburg. **Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Revival Plus, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane: 15494, Revival Plus, 20 mg + 25 mg, tabletki powlekane: 15495. Aktualizacja 02.2022. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rx). **Informacja naukowa:** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul.Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Nebilet, 5 mg, tabletki **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletkę zawiera 5 mg nebiwololu (w postaci nebiwololu chlorowodoru): 2,5 mg SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) i 2,5 mg RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 141,75 mg laktozy jednowodnej. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** tabletkę. Białe, okrągłe tabletkę, ze skrzyżowanymi rowkami dzielącymi. Tabletkę można podzielić na równe cztery części. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Nadciśnienie tętnicze Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Przewlekła niewydolność serca (CHF) Leczenie stabilnej łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat). Choroba wieńcowa (SCAD) Leczenie objawowej stabilnej choroby wieńcowej. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA** Dawkowanie Nadciśnienie tętnicze *Dorośli pacjenci* Dawka dobową to 1 tabletkę (5 mg nebiwololu), najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie jest uzyskiwane po 4 tygodniach. *Skojarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi* Beta-adrenolityki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania 5 mg nebiwololu z 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazynu. *Pacjenci z niewydolnością nerek* Zalecana początkowa dawka dobową nebiwololu dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. *Pacjenci z niewydolnością wątroby* Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie nebiwololu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana początkowa dawka dobową nebiwololu wynosi 2,5 mg. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Natomiast, uwzględniając ograniczone doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i uważnie kontrolować pacjentów. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży. Przewlekła niewydolność serca Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej dla danego pacjenta. Pacjent powinien mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez sześć tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Zaleca się, by lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo - naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II, dawka tych leków musi być stała w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem Nebilet. Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu, w odstępach 1-2 tygodni, zgodnie z tolerancją leku przez pacjenta: dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i kolejno do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 10 mg nebiwololu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinno być prowadzone pod nadzorem doświadczonego lekarza przez okres co najmniej 2 godzin, aby mieć pewność, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (ze szczególnym uwzględnieniem parametrów ciśnienia krwi, tętna, zaburzeń przewodzenia, nasilenia objawów niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. Jeżeli to konieczne, osiągniętą dawkę można też stopniowo zmniejszać, a w razie potrzeby zwiększać ponownie. Podczas zwiększania dawki, w przypadku nasilenia się objawów niewydolności serca lub wystąpienia nietolerancji produktu, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe odstawienie leku (w przypadku ciężkiego niedociśnienia, nasilenia objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogennego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwoletem jest zazwyczaj długotrwałe. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwoletem, gdyż może być to przyczyną przemijającego nasilenia się objawów niewydolności serca. W razie konieczności przerwania leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę, w odstępach tygodniowych. Stabilna choroba wieńcowa *Dorośli* Leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla

każdego pacjenta. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę. Dane dotyczące specjalnych grup pacjentów dotyczą zarówno pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, jaki i ze stabilną chorobą wieńcową. *Pacjenci z niewydolnością nerek* U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. Ponieważ brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,83$ mg/dl), nie zaleca się stosowania nebiwololu w tej grupie pacjentów. *Pacjenci z niewydolnością wątroby* Dane dotyczące podawania nebiwololu pacjentom z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu Nebilet w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie jest wymagane modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Nebilet u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Sposób podawania Podanie doustne. Tabletki można przyjmować razem z posiłkiem. **PRZECIWWSKAZANIA** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL; niewydolność lub zaburzenie czynności wątroby; ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody dekompensacji niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebilet jest przeciwwskazany w przypadku: zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego; bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stymulatora); stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie; nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy; kwasicy metabolicznej; bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów/ min przed rozpoczęciem leczenia); niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg); ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI** Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych: *Znieczulenie ogólne* Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę. *Układ sercowo-naczyniowy* Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy odstawić stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu się dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wyniesie poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z: zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chromanie przestankowe), ponieważ mogą się one nasilić; blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia; z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenergicznych - leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicowych i wydłużać czas ich trwania. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z nie dihydropirydynowymi antagonistami wapnia, jak również z lekami przeciwarytmicznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. *Metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy* Produkt Nebilet nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu

Nebilet może nasilić te objawy. *Układ oddechowy* Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych. *Inne* Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilać reakcje anafilaktyczne. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolelem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania leku. Nie należy nagle przerywać leczenia, o ile nie jest to wyraźnie wskazane. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Ze względu na różnice w chorobach podstawowych, działania niepożądane podano osobno dla nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca. Nadciśnienie tętnicze poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane, sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości ich występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często (=1/10); często (=1/100, < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), w większości mające charakter łagodny lub umiarkowany: *Zaburzenia układu immunologicznego* częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość; *Zaburzenia psychiczne* niezbyt często: koszmary senne, depresja; *Zaburzenia układu nerwowego* często: ból głowy, zawroty głowy, parestezja, bardzo rzadko: omdlenie; *Zaburzenia oka* niezbyt często: zaburzenia widzenia; *Zaburzenia serca* niezbyt często: bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy; *Zaburzenia naczyniowe* niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie); *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* często: duszność, niezbyt często: skurcz oskrzeli; *Zaburzenia żołądka i jelit* często: zaparcie, nudności, biegunka, niezbyt często: niestrawność, wzdęcie, wymioty; *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* niezbyt często: świąd, wysypka rumieniowa, bardzo rzadko: nasilenie łuszczycy, nie znana: pokrzywka; *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* niezbyt często: impotencja; *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: zmęczenie, obrzęk. Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek, oraz zespół oczno-słuzówkowo-skrótny typowy dla praktolelu. Przewlekła niewydolność serca Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego z zastosowaniem placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolel oraz 1061 pacjentów trzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwolelem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolel były bradykardia i zawroty głowy, występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za szczególnie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwolelem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo; niedociśnienie ortostatyczne była zgłaszane przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwolelem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo; nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolelem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolelem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo; obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwolelem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Stabilna choroba wieńcowa Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową pochodzą z analizy post hoc tego samego badania klinicznego opisanego dla przewlekłej niewydolności serca. Można rozsądnie założyć, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji nebiwolelu obserwowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca dotyczą również pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Berlin-Chemie AG (Menarini Group) Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Niemcy **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** wydany przez Prezesa URPLW MiPB: 4040

Aktualizacja: 02.2022 Cena detaliczna: 16,15 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta: 8,25 PLN. Ceny z dn.01.07.2022. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rx). Informacja naukowa BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO PRIMACOR, 10 mg, tabletki powlekane; PRIMACOR, 20 mg, tabletki powlekane **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** PRIMACOR, 10 mg Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 9,4 mg lerkanidypiny).. PRIMACOR, 20 mg Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkanidypiny chlorowodoru (co odpowiada 18,8 mg lerkanidypiny). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: PRIMACOR, 10 mg każda tabletki powlekana zawiera 30 mg laktozy jednowodnej. PRIMACOR, 20 mg każda tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy jednowodnej. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** PRIMACOR, 10 mg: tabletki powlekane. Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki. PRIMACOR, 20 mg: tabletki powlekane. Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Produkt leczniczy Primacor jest przeznaczony do leczenia łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA** Dawkowanie Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę należy zwiększać stopniowo, ponieważ oczekiwane pełne działanie przeciwnadciśnieniowe może wystąpić w ciągu 2 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania leku przeciwnadciśnieniowego w monoterapii, korzystne może być dodanie produktu leczniczego Primacor do leczenia beta-adrenolitykami (atenolol), lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (kaptopryl lub enalapryl). Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest stroma i osiąga plateau w zakresie dawek 20-30 mg jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie większych dawek zwiększało skuteczność leczenia, natomiast może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. **Pacjenci w podeszłym wieku** Chociaż dane farmakokinetyczne i doświadczenie kliniczne sugerują, że nie jest wymagane dostosowanie dawki dobowej, to jednak należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u osób w podeszłym wieku. **Dzieci i młodzież** nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Primacor u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych. **Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby** Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Mimo że u tych pacjentów można stosować zazwyczaj zalecane dawki, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Przeciwnadciśnieniowe działanie może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania. Stosowanie produktu leczniczego Primacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii. Sposób podawania Środki ostrożności przed przyjęciem produktu leczniczego: produkt najlepiej przyjmować rano, co najmniej 15 minut przed śniadaniem, podczas leczenia nie należy pić soku grejpfrutowego. **PRZECIWSKAZANIA** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki produktu leczniczego; zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca; nieleczone zastoinowe niewydolność serca; niestabilna dławica piersiowa lub świeży zawał mięśnia sercowego (okres 1 miesiąca od jego wystąpienia); ciężkie zaburzenia czynności wątroby; ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR < 30 ml/min), w tym pacjenci poddawani dializoterapii; jednoczesne stosowanie z: silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, cyklosporyną, grejpfrutem i sokiem grejpfrutowym. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** Zespół chorego węzła zatokowego Należy zachować ostrożność podczas stosowania lerkanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (jeśli pacjent nie ma wszczepionego stymulatora serca). Zaburzenia czynności lewej komory serca Mimo że w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hemodynamiki nie stwierdzono wpływu lerkanidypiny na czynność komór serca, Primacor należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Choroba niedokrwienna serca Istnieją doniesienia, że niektóre pochodne dihydropirydyny o krótkim działaniu mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Mimo że lerkanidypina jest substancją długodziałającą, w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność. Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie

częstości, wydłużenie czasu trwania i nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału mięśnia sercowego. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Mimo że u tych pacjentów zazwyczaj zalecana dawka 10 mg jest tolerowana, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki do 20 mg na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy rozważyć dostosowanie dawkowania. Stosowanie lerkanidypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 30 ml/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializoterapii. Dializa otrzewnowa Stosowanie lerkanidypiny u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej powoduje występowanie mętnego płynu odprowadzanego z otrzewnej. Zmętnienie wynika ze zwiększonego stężenia trójglicerydów w płynie odprowadzanym z otrzewnej. Chociaż mechanizm powstawania jest nieznan, zmętnienie ustępuje niedługo po zaprzestaniu stosowania lerkanidypiny. Istotne jest prawidłowe rozpoznanie tego stanu ponieważ zmętnienie płynu odprowadzanego z otrzewnej może zostać mylnie rozpoznane jako zakaźne zapalenie otrzewnej i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnej hospitalizacji i zastosowania empirycznej antybiotykoterapii. Induktory CYP3A4 Substancje indukujące izoenzym CYP3A4, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfampicyna mogą zmniejszać stężenie lerkanidypiny w osoczu, powodując, że jej skuteczność może być mniejsza od oczekiwanej. Alkohol Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie rozszerzające naczynia leków przeciwnadciśnieniowych. Laktoza Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Dzieci i młodzież Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lerkanidypiny u dzieci i młodzieży. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Bezpieczeństwo stosowania lerkanidypiny w dawce 10-20 mg raz na dobę było oceniane w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (1200 pacjentów otrzymywało lerkanidypinę, a 603 pacjentów otrzymywało placebo) oraz w długoterminowych badaniach, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną oraz badaniach bez grupy kontrolnej, w których wzięło udział łącznie 3676 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących lerkanidypinę. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu były: obrzęki obwodowe, ból głowy, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi, tachykardia i kołatanie serca. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, których występowanie ma związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem lerkanidypiny, pogrupowane według klasyfikacji układowo – narządowej MedDRA i następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania obserwowane działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. *Zaburzenia układu immunologicznego* rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia układu nerwowego* często: ból głowy; niezbyt często: zawroty głowy, rzadko: senność, omdlenie. *Zaburzenia serca* często: tachykardia, kołatanie serca; rzadko: dławica piersiowa. *Zaburzenia naczyniowe* często: nagłe zaczerwienienie skóry, np. twarzy; niezbyt często: niedociśnienie tętnicze. *Zaburzenia żołądka i jelit* niezbyt często: niestrawność, nudności, ból w nadbrzuszu; rzadko: wymioty, biegunka; częstość nieznana: przerost dziąseł¹, mętnienie płynu odprowadzanego podczas dializy otrzewnowej¹. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* częstość nieznana: Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w osoczu¹. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* niezbyt często: wysypka, świąd; rzadko: pokrzywka; częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy¹. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* niezbyt często: ból mięśni; *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* niezbyt często: wielomocz; rzadko: częste oddawanie moczu. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* często: obrzęki obwodowe; niezbyt często: osłabienie, zmęczenie; rzadko: ból w klatce piersiowej. (¹ działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu) Opis wybranych działań niepożądanych W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 0,9% w grupie przyjmującej lerkanidypinę w dawce 10-20 mg i 0,83% w grupie przyjmującej placebo. Częstość ta zwiększyła się do 2% w całej badanej populacji, w tym w długoterminowych badaniach klinicznych. Lerkanidypina nie wpływa niekorzystnie ani na stężenie

glukozy w krwi, ani na stężenie lipidów w osoczu. Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach spowodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić zwiększenie częstości występowania, wydłużenie czasu trwania lub nasilenie napadów dławicowych. Obserwowano pojedyncze przypadki zawału serca. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125, 12 489 Berlin, Niemcy **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** wydane przez Prezesa URPLW MiPB PRIMACOR, 10 mg – 9285; PRIMACOR, 20 mg – 17457 (aktualizacja: 09.2021). Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). **INFORMACJA NAUKOWA** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Trifas Cor; 5 mg, tabletki. Trifas 10; 10 mg, tabletki

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY: Trifas Cor; każda tabletkę zawiera 5 mg torasemidu (*Torasemidum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 58 mg. Każda tabletkę zawiera 58 mg laktozy. Trifas 10; każda tabletkę zawiera 10 mg torasemidu (*Torasemidum*). Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 116 mg. Każda tabletkę zawiera 116 mg laktozy.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: Trifas Cor; białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletkę z linią podziału na jednej stronie. Tabletkę mogą być dzielone na połowy. Trifas 10; białe, okrągłe, płaskie tabletkę o ściętych brzegach z linią podziału na jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Trifas Cor: Nadciśnienie pierwotne. Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i przesięków w przebiegu niewydolności serca. Produkt Trifas Cor jest wskazany do stosowania u dorosłych. Trifas 10: Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i przesięków w przebiegu niewydolności serca. Produkt Trifas 10 jest wskazany do stosowania u dorosłych

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Dawkowanie Trifas Cor **Nadciśnienie pierwotne.** Leczenie należy rozpoczynać od ½ tabletkę produktu Trifas Cor na dobę (co odpowiada 2,5 mg torasemidu). Działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczyna się w pierwszym tygodniu stosowania, maksymalne działanie terapeutyczne osiąga się po upływie do 12 tygodni leczenia. W przypadku braku normalizacji ciśnienia po upływie 12 tygodni leczenia produktem Trifas Cor w dawce 1/2 tabletkę (co odpowiada 2,5 mg torasemidu) na dobę, dawkę można zwiększyć do 1 tabletkę produktu Trifas Cor na dobę (co odpowiada 5 mg torasemidu). Nie należy zwiększać dawki do więcej niż jednej tabletkę produktu Trifas Cor (co odpowiada 5 mg torasemidu) na dobę ponieważ nie spowoduje to dalszego obniżenia ciśnienia krwi. **Obrzęki i przesięki** Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg torasemidu na dobę. Dawka ta zwykle odpowiada dawce podtrzymującej. Leczenie torasemidem w dawce 10 mg jest zalecane gdy dawka 5 mg torasemidu na dobę jest niewystarczająca. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od stanu pacjenta. Dawkowanie Trifas 10 Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg torasemidu na dobę. Dawka ta zwykle odpowiada dawce podtrzymującej. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca, to dawkę można zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od stanu pacjenta. Leczenie torasemidem w dawce 10 mg jest zalecane, gdy dawka 5 mg torasemidu na dobę jest niewystarczająca. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od stanu pacjenta Dzieci i młodzież Brak danych dotyczących stosowania torasemidu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania torasemidu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych porównawczych oceniających dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów młodszych. Pacjenci z niewydolnością wątroby Leczenie powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością, z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia torasemidu we krwi. **Sposób podawania** Tabletkę należy połykać rano, popijając niewielką ilością płynu. Spożywanie jedzenia nie ma wpływu na dostępność biologiczną torasemidu. *Dzielenie tabletek* Tabletkę należy trzymać pomiędzy palcami wskazującymi i kciukami obu rąk, linią podziału skierowaną do góry, a następnie przełamać ją na połowy wzdłuż linii podziału naciskając kciukami w dół. Tabletkę Trifas Cor, Trifas 10 są zazwyczaj stosowane w długoterminowym leczeniu lub do czasu ustąpienia obrzęków

PRZECIWSKAZANIA: Stwierdzona nadwrażliwość na torasemid lub pochodne sulfonilomocznika lub nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu leczniczego Trifas Cor, Trifas 10, niewydolność nerek z bezmoczem, śpiączka wątrobowa lub stan przedśpiączkowy, niskie ciśnienie krwi, zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia), obniżone stężenie sodu i potasu we krwi, znaczne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego (np.: spowodowane rozrostem gruczołu krokowego), karmienie piersią. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Z powodu niedostatecznie udokumentowanych wyników badań klinicznych, torasemidu nie należy stosować w przypadku: dny moczanowej, zaburzeń rytmu serca (np.: blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II^o lub III^o), zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, jednoczesnego stosowania soli litu, antybiotyków z grupy aminoglikozydów i cefalosporyn, patologicznych zmian w morfologii krwi (np.: małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek), zaburzeń czynności nerek spowodowanych związkami nefrotoksycznymi, dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Uwagi Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zalecana jest regularna kontrola gospodarki wodno-

elektrolitowej – zwłaszcza stężenia potasu w osoczu krwi. Regularnej kontroli powinno podlegać również stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi. Z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi, u pacjentów z jawną lub utajoną cukrzycą należy uważnie kontrolować metabolizm węglowodanów. Morfologia krwi (ilość erytrocytów, leukocytów, trombocytów) również powinna być regularnie wykonywana. Szczególnie na początku terapii oraz u pacjentów w podeszłym wieku, należy zwracać uwagę na wszelkie oznaki zaburzeń elektrolitowych i hemokoncentracji. Stosowanie produktu leczniczego Trifas Cor/Trifas 10 może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Nie są możliwe do przewidzenia skutki stosowania produktu leczniczego Trifas Cor/Trifas 10 jako środka dopingowego; nie można wykluczyć zagrożenia dla zdrowia. Produkt leczniczy Trifas Cor/Trifas 10 zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Wymienione poniżej działania niepożądane mogą wystąpić podczas terapii produktem Trifas Cor/Trifas 10. Częstość występowania działań niepożądanych oceniana jest według następujących kryteriów: **Bardzo często:** $\geq 1/10$; **Często:** $\geq 1/100$ do $< 1/10$; **Niezbyt często:** $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; **Rzadko:** $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; **Bardzo rzadko:** $< 1/10\ 000$, **Częstość nieznana** nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Zaburzenia krwi i układu chłonnego *Bardzo rzadko:* zmniejszona liczba płytek krwi, erytrocytów i (lub) leukocytów Zaburzenia układu immunologicznego *Bardzo rzadko:* reakcje alergiczne (np. świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło), ciężkie reakcje skórne. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania *Często:* zaostrzona kwasica metaboliczna, kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia), podwyższenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi, jak również podwyższenie stężenia lipidów we krwi (trójglicerydy, cholesterol), hipokaliemia (z jednoczesnym stosowaniem diety ubogiej w potas, wymiotach, biegunce, nadużywaniu środków przeczyszczających, jak również u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby). W zależności od stosowanej dawki i długości trwania leczenia, mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, w szczególności np. hipowolemia, hipokaliemia i (lub) hiponatremia. Zaburzenia naczyniowe *Bardzo rzadko:* w związku z zagęszczeniem krwi mogą wystąpić komplikacje zakrzepowo-zatorowe, stany splątania, niedociśnienie, jak również zaburzenia w krążeniu wieńcowym lub centralnym (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i mózgu). Stany te mogą prowadzić np. do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń. Zaburzenia żołądka i jelit *Często:* zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. utrata apetytu, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia), szczególnie na początku leczenia. *Bardzo rzadko:* zapalenie trzustki Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych *Często:* zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (gamma-GT) we krwi Zaburzenia nerek i dróg moczowych *Niezbyt często:* podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika we krwi U pacjentów z zaburzeniami mikcji (np. z powodu przerostu gruczołu krokowego), zwiększona produkcja moczu może prowadzić do zatrzymania moczu i nadmiernego rozciągnięcia pęcherza moczowego. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania *Często:* bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie (zwłaszcza na początku leczenia) *Niezbyt często:* suchość w jamie ustnej, parestezje *Bardzo rzadko:* zaburzenia widzenia, szumy uszne, utrata słuchu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYDANY PRZEZ PREZESA URPLWMiPB:** Trifas Cor: 4712, Trifas 10: 4713. **DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI:** 08.2020. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). Pełna informacja o leku dostępna na żądanie. Informacja naukowa o leku: Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.; ul.Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel.: (022) 566 21 00, fax: (022) 566 21 01.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zofenil 7,5, tabletki powlekane Zofenil 30, tabletki powlekane **SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY** Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Zofenil 7,5 zawiera 7,5 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 7,2 mg zofenoprylu. Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Zofenil 30 zawiera 30 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 28,7 mg zofenoprylu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Zofenil 7,5 zawiera 17,35 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Zofenil 30 zawiera 69,4 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych punkt 6.1. ChPL **POSTAĆ**

FARMACEUTYCZNA Tabletki powlekane Zofenil 7,5 Białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane. Zofenil 30 Białe, podłużne tabletki powlekane, z linią podziału. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Nadciśnienie tętnicze Zofenil jest przeznaczony do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. *Ostry zawał serca* Zofenil jest wskazany w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA** Dawkowanie **Nadciśnienie tętnicze** *Dorośli* Dawkowanie należy ustalić na podstawie wyników pomiarów ciśnienia tętniczego, wykonywanych bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. W razie potrzeby dawkę należy stopniowo zwiększać, zachowując co najmniej czterotygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi zmianami dawkowania. *Pacjenci bez niedoborów płynów lub sodu* Leczenie należy rozpoczynać od podawania 15 mg raz na dobę, zwiększając dawkę stopniowo, do uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 30 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 60 mg, podawana jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku braku zadowalającej reakcji na leczenie można zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy, np. lek moczopędny. *Pacjenci z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu* U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, po podaniu pierwszej dawki leku może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem podawania inhibitorów ACE (konwertazy angiotensyny) należy wyrównać niedobory płynów i (lub) sodu, a także, na dwa, trzy dni przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, odstawić leki moczopędne. Leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć od dawki początkowej 15 mg na dobę. Jeśli okresowe odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe, leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć od dawki początkowej 7,5 mg na dobę. Należy ściśle monitorować pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia ciężkiego, ostrego niedociśnienia, najlepiej w warunkach szpitalnych, przez okres w którym spodziewane jest maksymalne działanie, zarówno po podaniu pierwszej dawki, jak i po każdym zwiększeniu dawki inhibitora ACE i (lub) leku moczopędnego. Powyższe zalecenia dotyczą również pacjentów z dławicą piersiową lub chorobami naczyń mózgowych, u których gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. *Zaburzenia czynności nerek i dializoterapia* W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 45 ml/min) Zofenil można podawać w takich samych dawkach i według takiego samego schematu podawania (raz na dobę), jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 45 ml/min) dawkę produktu leczniczego Zofenil należy zmniejszyć o połowę; schemat podawania raz na dobę nie wymaga zmiany. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, poddawanych dializoterapii, należy podawać jedną czwartą dawki, stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ostatnie obserwacje kliniczne wskazują na częstsze występowanie u pacjentów leczonych inhibitorami ACE reakcji rzekomoanafilaktycznych podczas dializy z zastosowaniem wysokoprzepływowości błon dializacyjnych oraz podczas zabiegów aferezy LDL (lipoprotein o małej gęstości). *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)* U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których stwierdzono zmniejszony klirens kreatyniny (< 45 ml/min), zaleca się połowę zazwyczaj stosowanej dawki dobowej. Klirens kreatyniny można określić na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta: Klirens kreatyniny [ml/min] = (140 – wiek) x masa ciała [kg] / stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl] x 72. Uzyskany przy pomocy powyższego wzoru wynik odpowiada wartości klirensu kreatyniny u mężczyzn. W przypadku kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85. *Zaburzenia czynności wątroby* Dawkę początkową

produktu leczniczego Zofenil stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć o połowę w stosunku do stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Zofenil w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Zofenil u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania. **Ostry zawał serca** *Dorośli* Leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca i następnie kontynuować je przez 6 tygodni. Schemat podawania produktu leczniczego jest następujący: 1 i 2 dzień: 7,5 mg (1 tabletkę produktu leczniczego Zofenil 7,5) co 12 godzin; 3 i 4 dzień: 15 mg (2 tabletki produktu leczniczego Zofenil 7,5 lub 1/2 tabletki produktu leczniczego Zofenil 30) co 12 godzin; od 5 dnia: 30 mg (1 tabletkę produktu leczniczego Zofenil 30) co 12 godzin. Jeżeli w chwili rozpoczęcia leczenia lub w ciągu trzech kolejnych dni od zawału u pacjenta stwierdza się niskie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 120 mmHg) nie należy zwiększać dawki dobowej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia (≤ 100 mmHg) można kontynuować podawanie leku w dawce, która była wcześniej dobrze tolerowana. W razie stwierdzenia ciężkiego niedociśnienia (skurczowe ciśnienie tętnicze niższe od 90 mmHg w dwóch kolejnych pomiarach, wykonanych w odstępie co najmniej jednej godziny) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil. Po 6 tygodniach leczenia należy ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których nie stwierdza się objawów zaburzeń czynności lewej komory ani niewydolności serca, leczenie należy przerwać. Jeśli natomiast objawy te występują, leczenie można kontynuować długoterminowo. Jeśli występują wskazania, należy jednocześnie stosować inne leki: azotany, kwas acetylosalicylowy lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-adrenolityki). *Pacjenci w podeszłym wieku* Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. *Zaburzenia czynności nerek i dializoterapia* Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów. **Sposób podawania** Zofenil może być przyjmowany przed, w trakcie albo po posiłku. **PRZECIWWSKAZANIA** nadwrażliwość na sól wapniową zofenoprylu, inne inhibitory ACE lub którąkolwiek substancję pomocniczą; obrzęk naczynioruchowy związany z leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie; jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem, nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zofenil wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem; dziedziczny/idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; ciężka niewydolność wątroby; drugi i trzeci trymestr ciąży; kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji; obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki; jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zofenil z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²). **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** *Niedociśnienie tętnicze*: Podobnie jak inne inhibitory ACE, również Zofenil może powodować znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, chociaż objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Wystąpienie niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych i z niedoborem elektrolitów na skutek przyjmowania leków moczopędnych, ograniczonej podaży soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem renino-zależnym. Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w warunkach szpitalnych, od małej dawki, którą należy ostrożnie dostosowywać. Jeżeli to możliwe, na początku leczenia produktem leczniczym Zofenil należy tymczasowo przerwać podawanie leków moczopędnych. Postępowanie takie należy

rozważyć także w przypadku pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach. Może być konieczne podanie we wlewie dożylnym fizjologicznego roztworu soli (0,9% roztworu NaCl), w celu uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej. Wystąpienie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki nie wyklucza możliwości stopniowego, ostrożnego zwiększania dawki, po wyrównaniu wyżej wymienionych zaburzeń. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, podczas stosowania produktu Zofenil może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Takie działanie można przewidzieć i nie jest ono zazwyczaj powodem do przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Zofenil.

Niedociśnienie w ostrym zawałe serca: Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zofenil w ostrej fazie zawału serca, jeżeli występuje zwiększone ryzyko nasilenia ciężkich zaburzeń hemodynamicznych w następstwie podania leku rozszerzającego naczynia. Ma to miejsce u pacjentów z ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg lub tych, u których stwierdza się objawy wstrząsu kardiogenego. Podanie produktu leczniczego Zofenil w ostrym zawałe serca może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia. W przypadku przedłużającego się niedociśnienia (utrzymywanie się skurczowego ciśnienia tętniczego <90mmHg przez ponad godzinę) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil. W przypadku ciężkiej niewydolności serca po zawałe serca, Zofenil można podawać wyłącznie, jeśli pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Pacjenci z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby: Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku: Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym: U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym i obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Dodatkowo ryzyko zwiększa się, gdy jednocześnie stosowane są leki moczopędne. Niewydolności nerek może towarzyszyć jedynie niewielka zmiana stężenia kreatyniny w osoczu, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Jeśli podanie produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów jest konieczne, leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłym nadzorem lekarskim, od małej dawki, którą należy ostrożnie dostosowywać. Podczas rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Zofenil należy tymczasowo przerwać podawanie leków moczopędnych i ściśle monitorować czynność nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil pacjentom z niewydolnością nerek, gdyż wymagają oni mniejszych dawek leku. Podczas leczenia należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek, według przyjętych zasad. Opisywane przypadki niewydolności nerek związane z podawaniem inhibitorów ACE występowały głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącymi chorobami nerek, w tym także ze zwężeniem tętnicy nerkowej. U niektórych pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono współistniejących chorób nerek, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania leków moczopędnych. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki inhibitora ACE i (lub) odstawienie leków moczopędnych. Zalecane jest ściśle monitorowanie czynności nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek. Dlatego nie należy stosować produkt Zofenil u pacjentów z zawałem serca i objawami zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,1$ mg/dl i białkomocz ≥ 500 mg/dobę).

Pacjenci poddawani dializoterapii: U pacjentów poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu o dużej przepuszczalności (np. AN 69), którzy otrzymują inhibitory ACE, występuje ryzyko pojawienia się reakcji rzekomoanafilaktycznych, takich jak obrzęk twarzy, nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie i duszność w ciągu kilku minut od rozpoczęcia hemodializy. U tych pacjentów zaleca się stosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca, poddawanych dializoterapii. Dlatego nie należy stosować produkt Zofenil w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani aferezie LDL: U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani zabiegom aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu, mogą występować reakcje rzekomoanafilaktyczne, podobne do obserwowanych u pacjentów hemodializowanych z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (patrz powyżej). U tych pacjentów zalecane jest stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne występujące podczas odczulania lub po użądleniu owadów:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) lub po użądleniu przez owady rzadko opisywano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów wystąpieniu tego typu reakcji należy zapobiegać przerywając czasowo podawanie inhibitora ACE, jednak po nieumyślnym podaniu produktu leczniczego reakcje te mogą pojawić się ponownie. Dlatego też u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani odczulaniu, należy zachować ostrożność. *Stan po przeszczepieniu nerki:* Brak danych na temat podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki. *Pierwotny hiperaldosteronizm:* Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z zasady nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych działających hamująco na układ renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się podawania produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów. *Nadwrażliwość/ Obrzęk naczynioruchowy:* Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Jednak w rzadkich przypadkach ciężki obrzęk naczynioruchowy może wystąpić po długotrwałym leczeniu inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować produkt leczniczy należący do innej grupy. Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni i krtani może być przyczyną zgonu. Jeśli wystąpi, należy rozpocząć postępowanie ratunkowe, w tym (jednak nie wyłącznie) podać podskórnie roztwór adrenaliny o stężeniu 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) lub podać powoli adrenalinę dożylnie, 1 mg/ml (którą należy rozcieńczyć wg instrukcji) oraz ściśle monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Pacjent powinien przebywać w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12 - 24 godzin. Nawet w takich przypadkach, gdy obrzęk obejmuje wyłącznie język, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może nie być wystarczające. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE są bardziej narażeni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów 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 produktu leczniczego Zofenil. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zofenil wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) oraz wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent przyjmuje już jakikolwiek inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną. *Kaszel:* Podczas leczenia produktem leczniczym Zofenil może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po odstawieniu produktu. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu. *Niewydolność wątroby:* Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby, a (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeśli podczas podawania inhibitorów ACE wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. *Hiperkaliemia:* Podczas leczenia inhibitorami ACE może wystąpić hiperkaliemia. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoadosteronizmem lub przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas oraz inne produkty powodujące

zwiększenie stężenia potasu we krwi (np. heparynę, kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazu). Jeżeli jednak podawanie wymienionych powyżej leków uważa się za zasadne, zaleca się regularne oznaczenie stężenia potasu w surowicy. *Stężenie potasu w surowicy:* 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 i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, heparynę, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. 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. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne:* Podczas rozległych operacji i znieczulenia inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, a nawet być przyczyną wystąpienia wstrząsu, gdyż mogą blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli nie jest możliwe odstawienie inhibitorów ACE, należy uważnie monitorować objętość wewnątrznaczyniową i objętość osocza. *Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa:* Należy zachować ostrożność podczas podawania inhibitorów ACE pacjentom ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i z utrudnionym odpływem krwi z lewej komory. *Neutropenia /agranulocytoza:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Ryzyko wystąpienia neutropenii wydaje się być zależne od dawki, rodzaju stosowanego produktu leczniczego i stanu ogólnego pacjenta. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym neutropenia występuje rzadko, może natomiast pojawić się u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza jeśli współistnieje kolagenoza, np. toczeń rumieniowaty układowy, twardzina albo pacjent jest leczony lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników. U niektórych pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania zofenoprylu w tej grupie pacjentów, należy oznaczyć ilość krwinek białych i inne parametry krwi przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 tygodnie w trakcie 3-miesięcznego leczenia zofenoprylem, a następnie okresowo. Podczas trwania leczenia należy poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka) oraz określić w takim przypadku wzór odsetkowy krwinek białych. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia neutropenii (liczba neutrofilii mniejsza niż 1000/mm³), należy przerwać przyjmowanie zofenoprylu i innych jednocześnie stosowanych produktów. Zmiany te mają charakter odwracalny i ustępują po przerwaniu podawania inhibitorów ACE. *Łuszczyca:* Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą. *Białkomocz:* Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku stosowania relatywnie dużych dawek inhibitorów ACE. U pacjentów z wcześniej występującymi chorobami nerek należy wykonać badanie stężenia białka w moczu (test z pierwszego, porannego moczu) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo. *Pacjenci z cukrzycą:* Należy ściśle kontrolować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE. *Lit:* Zwykle nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i produktem Zofenil. *Różnice etniczne:* Podobnie jak inne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, zofenopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. *Ciąża*: Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. *Inne*: Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkce powlekanej, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**: Działania niepożądane, które stwierdzono u pacjentów podczas stosowania produktu leczniczego Zofenil sklasyfikowano w zależności od układu i uszeregowano w zależności od częstości występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często (=1/10); często (=1/100, < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$). *Zaburzenia układu nerwowego* Często: Zawroty głowy, ból głowy *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* Często: Kaszel *Zaburzenia żołądka i jelit* Często: Nudności, wymioty *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Niezbyt często: Wysypka Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Niezbyt często: Kurcze mięśni *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Często: Zmęczenie Niezbyt często: Osłabienie. Następujące działania niepożądane zostały zaobserwowane w związku z leczeniem inhibitorami ACE: *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* U niektórych pacjentów może wystąpić agranulocytoza i pancytopenia. Istnieją doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Bardzo rzadko hipoglikemia. *Zaburzenia psychiczne* Rzadko: depresja, zmiany nastroju, zaburzenia snu, stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego* Niekiedy parestezja, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi. *Zaburzenia oka* Rzadko, niewyraźne widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika* Rzadko: szum uszny. *Zaburzenia serca* Po podaniu inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki tachykardii, kołatania serca, zaburzeń rytmu, dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego, w połączeniu z niedociśnieniem. *Zaburzenia naczyniowe* Ciężkie niedociśnienie, występujące po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki (zwłaszcza u pacjentów należących do określonych grup ryzyka). W związku z niedociśnieniem mogą wystąpić takie objawy, jak zawroty głowy, uczucie osłabienia, zaburzenia widzenia, rzadko z zaburzeniami świadomości (omdlenie). Rzadko występuje nagle zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy). *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* W rzadkich przypadkach odnotowano duszność, zapalenie zatok, niezbyt błony śluzowej nosa, zapalenie języka, zapalenie oskrzeli oraz skurcz oskrzeli. Inhibitory ACE powodują u niewielkiej liczby pacjentów wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, jamy ustnej i gardła. W pojedynczych przypadkach obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych powodował niedrożność dróg oddechowych zakończoną zgonem. *Zaburzenia żołądka i jelit* Sporadycznie może wystąpić ból brzucha, biegunka, zaparcie i suchość błony śluzowej jamy ustnej. Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki i niedrożności jelit związane z podawaniem inhibitorów ACE. Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczki cholestatycznej i zapalenia wątroby, związane z podawaniem inhibitorów ACE. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne i nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wykwity łuszczycopodobne, łysienie. Objawom tym może towarzyszyć gorączka, ból mięśni, ból stawów, eozynofilia i (lub) dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych. Rzadko występuje nadmierna potliwość. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* Sporadycznie może wystąpić ból mięśni. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* Może wystąpić lub nasilić się niewydolność nerek. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Rzadko występują zaburzenia oddawania moczu. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* Rzadko: zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe i ból w klatce piersiowej. *Badania diagnostyczne* Może wystąpić, odwracalne po odstawieniu produktu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. U nielicznych pacjentów opisano zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby płytek krwi i leukocytów. Ponadto odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**: Berlin Chemie AG; Glienicker Weg 125; 12489 Berlin, Niemcy **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydane przez Prezesa URPLWMIpB** : Zofenil 7,5: 11293; Zofenil 30: 11294. Aktualizacja: 09.2019. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). **INFORMACJA NAUKOWA**: BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.