

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Actelsar HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki; Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg, tabletki; Actelsar HCT, 80 mg + 25 mg, tabletki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Actelsar HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki; Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazdu. Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg, tabletki; Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazdu. Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazdu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 **CPH. 3. POSTĄĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki. Actelsar HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki; Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne, o wymiarach 6,55 x 13,6 mm, z oznakowaniem „TH” po jednej stronie. Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg, tabletki; Białe lub prawie białe, o kształcie kapsułki, 1 o wymiarach 9,0 x 17 mm, z oznakowaniem „TH 12,5” po obu stronach. Tabletki Actelsar HCT, 80 mg + 25 mg są białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne o wymiarach 9,0 x 17 mm, z oznakowaniem „TH” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Leczenie samotnego nadciśnienia tętniczego. Złoty produkt leczniczy Actelsar HCT (telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazdu 12,5 mg) i telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazdu 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Złoty produkt leczniczy Actelsar HCT (telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazdu 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg i telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazdu 12,5 mg), lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazdu podawanych osobno. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Actelsar HCT powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną. Actelsar HCT, 40 mg + 12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu 40 mg telmisartanu. Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu 80 mg telmisartanu. Actelsar HCT jest również dostępny w dawce 80 mg + 25 mg. Actelsar HCT, 80 mg + 25 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Actelsar HCT, 80 mg + 12,5 mg, lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazdu podawanych osobno. **Specjalne grupy pacjentów:** Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4 **CPH**). Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie należy przekraczać dawki Actelsar HCT, 40 mg + 12,5 mg raz na dobę. Actelsar HCT nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby ciężkiej należy być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4 **CPH**). Pacjenci w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowania dawkowania. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Actelsar HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania:** Actelsar HCT, tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 **CPH**. Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidów (ponieważ hydrochlorotiazdu jest pochodną sulfonamidów). Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.1 i 4.16 **CPH**). Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych. Ciężka niewydolność wątroby. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkaliemia. Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Actelsar HCT z produktami zawierającymi alkaloidy srodka przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtraacji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1 **CPH**). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ciężka: Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentów w ciąży. O ile konieczność leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.16 **CPH**). **Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby Actelsar HCT nie powinien być stosowany u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3 **CPH**). Po użyciu telmisartanu można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu. Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Actelsar HCT pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:** Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerek. **Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczerpieniu nerek:** Produkt Actelsar HCT nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3 **CPH**). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazdem u pacjentów po niedawnym przebiegłym przeszczepieniu nerek. Istnieją niewielkie dowody na stosowanie telmisartanu z hydrochlorotiazdem u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym. **Zmniejszenie objętości krwi krążącej:** Objawowe nadciśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrzkrążnicową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wytrzymane przed podaniem produktu Actelsar HCT. **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS):** Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub alkaliru zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub alkaliru (patrz punkty 4.5 i 5.1 **CPH**). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi, powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednoczesnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. **Inne stany związane z zaburzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:** U chorych, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteronu (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu choroby nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8 **CPH**). **Pierwotny hiperaldosteronizm:** Chory z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc: stosowanie produktu Actelsar HCT w tych przypadkach nie jest zalecane. **Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przestawa kardiomiopatii zawężająca:** Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przestawką kardiomiopatii zawężającą. **Wpływ na metabolizm i układ dokrewny:** Leczenie tiazdem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipokaliemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca ująta może się ujawnić w trakcie leczenia tiazdem. Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg w preparacie Actelsar HCT nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazdy wystąpienie objawów związanych z hiperkalemiją lub z nadmierną wodną może zostać przypisane. **Zaburzenia równowagi elektrolitowej:** Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazdy, w tym hydrochlorotiazdu, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną. Objawy ostrzegawcze o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są: suchota błon śluzowej jamy ustnej, zmęczenie, pragnienie, senność, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe, skurcze, zmęczliwość, objawne obniżenie ciśnienia tętniczego, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8 **CPH**). **Hipokaliemia:** Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z męskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są sączeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ang. Adrenocorticotropic hormone, ACTH) (patrz punkt 4.5 **CPH**). **Hiperkaliemia:** Z drugiej strony, z powodu antyagiotensyjnego działania telmisartanu, składnika produktu Actelsar HCT, na receptor angiotensyny II (ATI) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie zamiennej przydatności wystąpienia hiperkalemii związanej ze stosowaniem produktu Actelsar HCT, czynnik ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Zwiększające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktami Actelsar HCT (patrz punkt 4.5 **CPH**). **Hiponatremia i alkalozę hipochloremiczną:** Nie ma dowodów na to, aby Actelsar HCT zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chloru na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia. **Hiperkalcemia:** Tiazdy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazdy powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc. **Hipomagnezemia:** Wykazano, że tiazdy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemu (patrz punkt 4.5 **CPH**). **Różnice etniczne:** Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób ras czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem. **Inne:** Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmiernie obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiopatią niedokrwioną lub z chorobą niedokrwioną serca może spowodować zawal serca lub udar. **Informacje ogólne:** Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazdu mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Istnieją doniesienia o zostrenieniu lub aktywacji tężnia nienajmowanego alergii po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazdu. W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8 **CPH**). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponownie rozpocznie podawanie leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA. **Nadmiernie nagromadzenie płynu między naczyniową a twarzą, ostra krótkowzroczność i jaskra**

z zamkniętym kątem przesaczenia: Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniową a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przepiętym krążkowatością i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesaczenia. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub bólu oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii mianowanym z hydrochlorotiazdem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesaczenia może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazdu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzokowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesaczenia może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie. **Nieczerniakowe nowotwory żłobiste skóry:** W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów żłobistych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [rak podstawokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) i rak kolczystokomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC może odgrywać rolę właściwość fotouczulająca HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i sztyki kontrolne z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy podjąć odpowiednie możliwości działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów żłobistych skóry, takich jak ograniczenie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to możliwe – 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 (patrz punkt 4.8 CHPL). **Ostra toksyczność na układ oddechowy:** Po przyjęciu hydrochlorotiazdu nowotwóro bardzo rzadko powstaje ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Objawy zwykle rozwijają się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazdu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnnicze. Należy podejrzewać nie rozpoznane ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Actelcar HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazdu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazdu wystąpił ARDS. **Substancja czynna/lecznik: Sód:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy podaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100\ 000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy. W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym, w działaniu 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymało telmisartan i hydrochlorotiazd, a 636 sam telmisartan; całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu zawierającego telmisartan z hydrochlorotiazdem była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów. **Tabuliczyzna zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazdu niż w przypadku stosowania placebo zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania produktu Actelcar HCT mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podany jak poniżej, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej: bardzo często (zwykle $\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem. **Zakazania i zawiązania posocznicy:** Zakazanie: zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Zakazanie: rozstrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowego układowego. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niezbyt często: hipokaliemia. Rzadko: zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia. **Zaburzenia psychiczne:** Niezbyt często: niepokój. Rzadko: depresja. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: zawroty głowy. Niezbyt często: omdlenia, parostęzanie. Rzadko: bezsenność, zaburzenia snu. **Zaburzenia oka:** Rzadko: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie. **Zaburzenia ucha i błędniaka:** Niezbyt często: zawroty głowy. **Zaburzenia serca:** Niezbyt często: częstokrocie, arytmie. **Zaburzenia naczyniowe:** Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostacyjne. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Niezbyt często: duszność. Rzadko: zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc). **Zaburzenia żołądka i jelit:** Niezbyt często: biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia. Rzadko: ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby¹. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (również zakrzepowy zgorzelec), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Niezbyt często: ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni. Rzadko: ból stawów, kurcze mięśni, ból zębny. **Zaburzenia układu narządowego i piersi:** Niezbyt często: zaburzenia erekcji. **Zaburzenia ogólne i stany w mijasie podania:** Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, Rzadko: objawy grypopodobne, ból. **Badania diagnostyczne:** Niezbyt często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi. Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych¹. Na podstawie dowodzenia po wprowadzeniu produktu do obrotu: ¹ Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”. **Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach:** Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanych występującymi w przypadku stosowania produktu Actelcar HCT, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych. **Telmisartan:** Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo. **Kalwitacja:** częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W poniższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. **Zakazania i zawiązania posocznicy:** Niezbyt często: zakazanie górnych dróg oddechowych, zakazanie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza. Rzadko: posocznica, w tym zakrzepiona żyła¹. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Niezbyt często: niedokrwistość. Rzadko: eozynofilia, malopłytkowość. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niezbyt często: hiperkaliemia. Rzadko: hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą). **Zaburzenia serca:** Niezbyt często: rzadkoskość. **Zaburzenia układu nerwowego:** Rzadko: senność. **Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:** Niezbyt często: kaszel. **Rzadko:** śródmiąższowa choroba płuc. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Rzadko: dolegliwości żołądkowe. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Rzadko: wysypki, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Rzadko: choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna. **Zaburzenia nerki i układu moczowego:** Niezbyt często: niewydolność nerek (w tym ostro niewydolność nerek). **Zaburzenia ogólne i stany w mijasie podania:** Niezbyt często: osłabienie. **Badania diagnostyczne:** Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny. ¹ Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”. **Hydrochlorotiazyd:** Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić zmniejszenie objętości krwi krążącej, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4 CHPL). Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazdu: **Zakazania i zawiązania posocznicy:** Częstość nieznana: zapalenie ślimiaka. **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym tabletki i polipy):** Częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory żłobiste skóry (rak podstawokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Rzadko: malopłytkowość (czasami ze skąą krwotocznością). Częstość nieznana: niedokrotność aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytopenia. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość. **Zaburzenia endrynologiczne:** Częstość nieznana: niewłaściwa kontrola cukru. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Częstość: hipomagnezemia. Rzadko: hiperkalemia. **Bardzo rzadko:** alkalozia hipochlorowa. Częstość nieznana: jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperkalemia, hipowolemia. **Zaburzenia psychiczne:** Częstość nieznana: niepokój. **Zaburzenia układu nerwowego:** Rzadko: ból głowy. Częstość nieznana: uczucie puzania w głowie. **Zaburzenia oka:** Częstość nieznana: widzenie na żółto, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a twardówką, ostra krążkowatość, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesaczenia. **Zaburzenia naczyniowe:** Częstość nieznana: martwice zapalenia naczyń. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** **Bardzo rzadko:** zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4 CHPL). **Zaburzenia żołądka i jelit:** Częstość: nudności. Częstość nieznana: zapalenie trzustki, ból brzucha. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Częstość nieznana: żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Częstość nieznana: zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Częstość nieznana: osłabienie. **Zaburzenia nerki i dróg moczowych:** Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerki, zaburzenie czynności nerki, cukromocz. **Zaburzenia ogólne i stany w mijasie podania:** Częstość nieznana: gorączka. **Badania diagnostyczne:** Częstość nieznana: zwiększenie stężenia tryglicerydów. **Opis wybranych działań niepożądanych:** **Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby:** Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japonczyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych. **Posocznica:** W badaniu PFOESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1 CHPL). **Śródmiąższowa choroba płuc:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc postępującej w związku z czasowym przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego. **Nieczerniakowe nowotwory żłobiste skóry:** Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz punkty 4.4 i 5.1 CHPL). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwaną monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edu.gov.pl>. **Działania niepożądane mogą również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu. 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Actavis Group PTC a/s, Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islandia. **Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** Actelcar HCT 40 mg – 12,5 mg tabletki: EU/1/13/817/045 EU/1/13/817/001 EU/1/13/817/042 EU/1/13/817/002 EU/1/13/817/003 EU/1/13/817/004 EU/1/13/817/005 EU/1/13/817/006 EU/1/13/817/007 EU/1/13/817/008 EU/1/13/817/009 EU/1/13/817/010 EU/1/13/817/011 EU/1/13/817/012 EU/1/13/817/013. Actelcar HCT 80 mg – 12,5 mg tabletki: EU/1/13/817/014 EU/1/13/817/015 EU/1/13/817/044 EU/1/13/817/016 EU/1/13/817/017 EU/1/13/817/018 EU/1/13/817/019 EU/1/13/817/020 EU/1/13/817/021 EU/1/13/817/022 EU/1/13/817/023 EU/1/13/817/024

EU/1/13/817/025 EU/1/13/817/026 EU/1/13/817/027 EU/1/13/817/028. **Actelсар HCT, 80 mg + 25 mg tabletki:** EU/1/13/817/045 EU/1/13/817/029 EU/1/13/817/046 EU/1/13/817/030 EU/1/13/817/031 EU/1/13/817/032 EU/1/13/817/033 EU/1/13/817/034 EU/1/13/817/035 EU/1/13/817/036 EU/1/13/817/037 EU/1/13/817/038 EU/1/13/817/039 EU/1/13/817/040 EU/1/13/817/041 EU/1/13/817/042. Wydane przez Prezesa URPLWMPiB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 21.05.2023. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. **Kategoria dostępności:** RP – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Cena detaliczna:** Actelсар HCT, tabl., 80 + 12,5 mg x 28 szt. – 31,00 zł; Actelсар HCT, tabl., 80 + 25 mg x 28 szt. – 31,00 zł. **Wysockość opłaty świadczeniowej we wskazaniu:** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nadścisnienie tętna u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określone w CHPL; poziom dopłatności: 30% – Actelсар HCT, tabl., 80 + 12,5 mg x 28 szt. – 16,02 zł; Actelсар HCT, tabl., 80 + 25 mg x 28 szt. – 16,02 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.). Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: DIUVER, 5 mg, tabletki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Jedna tabletkę zawiera 5 mg torasemidu (*Torasemidum*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 58,44 mg laktozy jednowodnej oraz 0,0336 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Diuver 5 mg to białe lub prawie białe, okrągłe, wydymulowane tabletki z kreską dzielącą po jednej stronie i wytłoczeniem 915 po drugiej stronie tabletki. **4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Nadścisnienie pierwotne. Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Obrzęk płuc. Obrzęki pochodzenia wątrobowego. Obrzęki pochodzenia nerkowego. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Donosi: Nadścisnienie pierwotne: Zaleca się stosować dawkę 2,5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli istnieje taka potrzeba, dawkę można zwiększyć do 5 mg 1 raz na dobę. Przeprowadzone badania sugerują, że dawki większe od 5 mg na dobę nie prowadzą do dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi. Maksymalny efekt terapeutyczny osiągnąć jest po około 12-tygodniowym leczeniu. Obrzęki: Zwykle stosuje się 5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli konieczne, dawkę można zwiększyć stopniowo do 20 mg 1 raz na dobę. W indywidualnych, wyjątkowych przypadkach stosowano 40 mg na dobę. Dieta i środki ostrożności dotyczące stosowania: Brak doświadczeń klinicznych stosowania torasemidu w tej grupie wiekowej. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Podczas leczenia torasemidem pacjent z zaburzeniami czynności wątroby powinni być pod specjalną kontrolą ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia torasemidu we krwi. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na torasemid, pochodne sulfonylomocznika lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Zaburzenia czynności nerek z bezczemem. Śpiączka wątrobowa i stany przedśpiączkowe. Niedociśnienie tętnicze. Cięża i karmienie piersią. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia torasemidem należy przywrócić równowagę wodno-elektrolitową (hipokaliemię, hiponatremię, hipowolemię) i usunąć przyczynę zaburzenia w oddawaniu moczu. Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej (zwłaszcza u pacjentów poddanych jednocześnie leczeniu glikozydami napatrycznymi, glikokortykosteroidami, mineralokortykosteroidami lub lekami przeczyszczającymi), stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi, a także badanie morfologii krwi (czerwone i białe krwinki oraz płytki krwi). Zaleca się dokładną kontrolę pacjentów ze skłonnością do zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperykermii) i szkazy moczowej. Należy kontrolować stężenie glukozy u pacjentów z utonąją lub jawną cukrzycą. Ze względu na niedostateczne doświadczenie z leczeniem torasemidem, kwasu zachować ostrożność w następujących sytuacjach: patologiczne zmiany w równowadze kwasowej, bieguncie, stosowaniu dużej ilości środków przeczyszczających, a także w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Przy znacznej diurezie, szczególnie na początku leczenia, a także u pacjentów w podeszłym wieku mogą pojawić się objawy utraty elektrolitów i płynów, takie jak bóle i zawroty głowy, spadek ciśnienia, osłabienie, senność, stany splątania, utrata apetytu, kurcz mięśniowe. Może okazać się konieczna zmiana dawki leku. Torasemid może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy i lipidów w osoczu. Mogą zaistnieć się objawy zespołu metabolicznego. Zaburzenia układu nerwowego: Rzadko: Parestezie kończyn. Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia i słuchu (szumy uszne, utrata słuchu). Zaburzenia naczyniowe: Bardzo rzadko: Może dochodzić do powikłań zakrzepowych oraz zaburzeń krążenia sercowo- i mózgowego spowodowanych zagośczeniem krwi (w tym niedokrwienia serca i mózgu) prowadzących np. do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń. Zaburzenia układu i jeli: Często: Zaburzenia zgłogłowo-jelitowe (w tym utrata apetytu, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia). Bardzo rzadko: Zapalenie trzustki. Nieznana: Suchość błon śluzowych jamy ustnej. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Często: Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (np. gamma-glutamylotransferazy). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko: Reakcje alergiczne (takie jak świąd, wysypka, fotowrażliwość), ciężkie reakcje skórne. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niewydolność: Niewydolność: U pacjentów z zaburzeniami w odpływie moczu, może dochodzić do jego nagłego zatrzymania. Może pojawić się zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu krwi. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo rzadko: W pojedynczych przypadkach może dochodzić do reakcji alergicznych, takich jak świąd, wysypka i nadwrażliwość na światła. Badania diagnostyczne: Bardzo rzadko: Donosząco o pojedynczych przypadkach zmniejszenia liczby czerwonych i białych krwinek, a także płytek krwi. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 491 21 301, faks: +48 22 491 21 309, strona internetowa: <https://smz.zdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilię Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 10037, wydane przez Prezesa URPLWMPiB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 22.05.2020 r. **Kategoria dostępności:** RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: DIUVER, 10 mg, tabletki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Jedna tabletkę zawiera 10 mg torasemidu (*Torasemidum*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 116,88 mg laktozy jednowodnej oraz 0,0672 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Diuver 10 mg to białe lub prawie białe, okrągłe, wydymulowane tabletki z kreską dzielącą po jednej stronie i wytłoczeniem 916 po drugiej stronie tabletki. **4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Obrzęk płuc. Obrzęki pochodzenia wątrobowego. Obrzęki pochodzenia nerkowego. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Donosi: Zwykle stosowane są 5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli konieczne, dawkę można zwiększyć stopniowo do 20 mg 1 raz na dobę. W indywidualnych, wyjątkowych przypadkach stosowano 40 mg na dobę. Dieta i środki ostrożności dotyczące stosowania: Brak doświadczeń klinicznych stosowania torasemidu w tej grupie wiekowej. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Podczas leczenia torasemidem pacjent z zaburzeniami czynności wątroby powinni być pod specjalną kontrolą ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia torasemidu we krwi. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na torasemid, pochodne sulfonylomocznika lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Zaburzenia czynności nerek z bezczemem. Śpiączka wątrobowa i stany przedśpiączkowe. Niedociśnienie tętnicze. Cięża i karmienie piersią. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia torasemidem należy przywrócić równowagę wodno-elektrolitową (hipokaliemię, hiponatremię, hipowolemię) i usunąć przyczynę zaburzenia w oddawaniu moczu. Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej (zwłaszcza u pacjentów poddanych jednocześnie leczeniu glikozydami napatrycznymi, glikokortykosteroidami, mineralokortykosteroidami lub lekami przeczyszczającymi), stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi, a także badanie morfologii krwi (czerwone i białe krwinki oraz płytki krwi). Zaleca się dokładną kontrolę pacjentów ze skłonnością do zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperykermii) i szkazy moczowej. Należy kontrolować stężenie glukozy u pacjentów z utonąją lub jawną cukrzycą. Ze względu na niedostateczne doświadczenie z leczeniem torasemidem, kwasu zachować ostrożność w następujących sytuacjach: patologiczne zmiany w równowadze kwasowej, bieguncie, stosowaniu dużej ilości środków przeczyszczających, a także w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Przy znacznej diurezie, szczególnie na początku leczenia, a także u pacjentów w podeszłym wieku mogą pojawić się objawy utraty elektrolitów i płynów, takie jak bóle i zawroty głowy, spadek ciśnienia, osłabienie, senność, stany splątania, utrata apetytu, kurcz mięśniowe. Może okazać się konieczna zmiana dawki leku. Torasemid

może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy i lipidów w osoczu. Mogą zaobserwować się objawy zasadowicy metabolicznej. **Zaburzenia układu nerwowego:** Rzadko: Parestezie kończyn. Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia i słuchu (szumy uszne, utrata słuchu). **Zaburzenia naczyniowe:** Bardzo rzadko: Może dochodzić do powikłań zakrzepowych oraz zaburzeń krążenia sercowego i mózgowego spowodowanych zgęszczeniem krwi (w tym niedokrwienia serca i mózgu) prowadzących np. do zaburzeń rytmu serca, dławicy pierświowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdlenia. **Zaburzenia złądki i jędr:** Często: Zaburzenia żółtkowo-jelitowe (np. utrata apetytu, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia). Bardzo rzadko: Zapalenie trzustki. Nieznana: Suchość błon śluzowych jamy ustnej. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Często: Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (np. gamma-glutamylotransferazy). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Bardzo rzadko: Reakcje alergiczne (takie jak świąd, wysypka, fotowrażliwość), ciężkie reakcje skórne. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Nieczęsto: U pacjentów z zaburzeniami w odpływie moczu, może dochodzić do jego nagłego zatrzymania. Może pojawić się zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu krwi. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** W pojedynczych przypadkach może dochodzić do reakcji alergicznych, takich jak świąd, wysypka i nadwrażliwość na światło. **Badania diagnostyczne:** Bardzo rzadko: Donosono o pojedynczych przypadkach zmniejszenia liczby czerwonych i białych krwinek, a także płytek krwi. **Zgłaszanie niepożądanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istnieje ryzyko zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edward.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY PRZEJADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilię Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 10038, wydane przez Prezesa URP/WM/PP. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 22.05.2020 r. **Kategoria dostępności:** RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: DOXAR, 1 mg, tabletki; DOXAR, 2 mg, tabletki; DOXAR, 4 mg, tabletki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Tabletki 1 mg zawiera 1,21 mg meryzanu doksosyzy, co stanowi równoważnik 1 mg doksosyzy (*Doxazosinum*). Tabletki 2 mg zawiera 2,43 mg meryzanu doksosyzy, co stanowi równoważnik 2 mg doksosyzy (*Doxazosinum*). Tabletki 4 mg zawiera 4,85 mg meryzanu doksosyzy, co stanowi równoważnik 4 mg doksosyzy (*Doxazosinum*). **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** laktuloza; laktoza bezwodna. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL.

3. POSTAC FARMACEUTYCZNA: Tabletki. Kształt koloru białego, okrągłe, obustronnie wypukłe, o jednolitej powierzchni. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** - Samoliste nasdzenie tetnicze. - Leczenie klinicznych objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BHP). **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Sposób stosowania: Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Czas trwania leczenia określa lekarz. **Dawkowanie:** Samoliste nasdzenie tetnicze: Dawkowanie produktu leczniczego Doxar należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie produktem leczniczym Doxar należy rozpocząć od dawki 1 mg na dobę. Zależnie od skuteczności i indywidualnych przypadkach dawka powinna być zwiększona przez okres 7 do 14 dni, następnie można ją zwiększyć do 2 mg na dobę. W razie konieczności, dawka powinna być zwiększona do 4 lub 8 mg na dobę w zależności od indywidualnej reakcji na lek. Średnia dawka w leczeniu podtrzymującym to 2 mg do 4 mg doksosyzy raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobowa doksosyzy wynosi 16 mg. Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania: - dzień 1.-8., rano 1 mg doksosyzy; - dzień 9.-14., rano 2 mg doksosyzy. Następnie należy zwiększyć dawkę do skutecznej dawki podtrzymującej. **Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH):** Stosowanie produktu leczniczego Doxar należy rozpocząć od dawki 1 mg na dobę (patrz punkt 4.4 CHPL). W razie konieczności dawka dobowa doksosyzy może być po 7 dniach do 14 dni zwiększona do 4 mg, a następnie do 4 mg, zależnie od reakcji pacjenta. Maksymalna dawka dobowa to 8 mg doksosyzy raz na dobę. Do rozpoczęcia leczenia zaleca się następujący schemat dawkowania: - dzień 1.-8., 1 tabletki Doxar 1 mg (1 mg doksosyzy) raz na dobę; - dzień 9.-14., 2 tabletki Doxar 2 mg (2 mg doksosyzy) raz na dobę. Następnie można indywidualnie zwiększać dawkę do skutecznej dawki podtrzymującej. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Ponieważ farmakokinetyka doksosyzy nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku, w tej grupie pacjentów można stosować zwykłe dawkowanie. Dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, a jej zwiększanie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. **Zaburzenia czynności nerek:** Ponieważ farmakokinetyka doksosyzy nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i nie wykazano, że doksosyzy nasila istniejącą niewydolność nerek, w tej grupie pacjentów można stosować zwykłe dawkowanie. Dawka leku powinna być możliwie jak najmniejsza, a jej zwiększanie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Doksosyzy, w związku na znaczne wiązanie się z białkami osocza, nie może być usuwana przez dializę. **Zaburzenia czynności wątroby:** Brak dowodów klinicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 CHPL). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Doxar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Doxar u dzieci i młodzieży. **4.3 Przeciwwskazania:** Stosowanie produktu Doxar jest przeciwwskazane: - u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub pochodne chinazolinu (np. prazosynę, terazosynę) lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL; - u pacjentów z niedociśnieniem ortostacyjnym; - u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego z jednoczesnym przekrwieniem górnych dróg moczowych; przewlekłymi infekcjami dróg moczowych lub kamica pęcherza moczowego; - u kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6 CHPL (tylko dla wskazań: nasdzenie tetnicze); - u pacjentów z niedociśnieniem tetniczym. Doksosyzy jest przeciwwskazany w monoterapii u pacjentów z przepięczeniem pęcherza moczowego albo bezcmentem, z postępującą niewydolnością nerek lub bez niej. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego:** Rak gruczołu krokowego powoduje wystąpienie wielu objawów obserwowanych także w przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; obie te choroby mogą występować jednocześnie. Przed rozpoczęciem leczenia doksosyzy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należy wykluczyć raka tego narządu. **Niedociśnienie ortostacyjne:** Rozpoczęcie leczenia. Z uwagi na właściwości alfa-adrenergiczne doksosyzy, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostacyjne, objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub, rzadko, utratą przytomności (omdlenia). Zaleca się kontrolę ciśnienia tetniczego krwi na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostacyjnych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia. **Przypięcie:** W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenergicznych, w tym doksosyzy, notowano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu, związane ze stosowaniem tej substancji. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki gruczołu i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skontaktować z pomocą medyczną. **Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca:** Podobnie jak w przypadku pozostałych leków alfa-adrenergicznych i innych leków rozszerzających naczyń, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania doksosyzy pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca: - obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej, - niewydolność serca przy wysokiej pojemności wyrzutowej, - prawkomorowa niewydolność serca spowodowana zatorem płucnym lub wysiękiem osierdziowym, - lewkomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napępowania. U pacjentów z ciężką chorobą wieńcową serca, szybkim i znaczne obniżenie ciśnienia tetniczego krwi może powodować zastrzeżenie dolegliwości dławicowych. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:** Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie, należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksosyzy pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2 CHPL). Z uwagi na brak klinicznych dowodów na stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, podawanie leku w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. **Stosowanie jednocześnie z inhibitorami 5- α -fosfodiesteryazy (PDE-5):** Podczas jednoczesnego podawania doksosyzy z inhibitorem PDE-5 (np. sildenafilem, tadalafilami i wardenafilami) należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia tetniczego ze względu na rozszerzające naczyń działanie obu leków. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostacyjnego rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 zaleca się dopiero po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej pacjenta w terapii lekami alfa-adrenergicznymi. Ponadto zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami PDE-5 od możliwie najmniejszej dawki i zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od przyjęcia doksosyzy. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania doksosyzy w postaci o przedłużonym uwalnianiu. **Stosowanie u pacjentów poddawanych operacji usunięcia ząbków:** Podczas operacji usunięcia ząbków u niektórych pacjentów leżących tamulosyną obecnie lub w przeszłości zaobserwowano śródotwórczy zespół wiotkiej tkanki (ang. IFS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*). Pojedyncze przypadki tego zespołu odnotowano po zastosowaniu innych leków alfa-adrenergicznych dlatego nie można wykluczyć, że jest to działanie typowe dla tej grupy leków. Ponieważ IFS może powodować zwiększenie liczby powikłań podczas operacji usunięcia ząbków, przed zabiegiem należy poinformować chirurga mającego przeprowadzić operację o przyjmowaniu leków alfa-adrenergicznych obecnie lub w przeszłości. **Substancje pomocnicze i wrażliwość czynne:** Produkt leczniczy zawiera laktulozę bezwodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietoleracją galaktozy, brakiem lakazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstotnością występowania. Częstotność występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/1000$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/1000$ do $< 1/10000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstotność	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, mialopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, pragnienie

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Niezbýt często	Pobudzenie, niepokój, depresja, bezsenność, nerwowość, chwiejność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy, senność
	Niezbýt często	Udar nacyniowy mózgu, niedoczulica, zaburzenia mózgowo-nacyniowe, zmniejszone czucie, omdlenie, drżenie, apatia
	Bardzo rzadko	Przezculica, sztywność mięśni, zaburzenia smaku, koszmary senne, utrata pamięci, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji
	Niezbýt często	Lzawienie, światłowstręt
	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
	Nieznana	Śródooperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (patrz punkt 4.4 ChPL)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Niezbýt często	Szum w uszach
Zaburzenia nacyniowe	Często	Niedociśnienie tętniczne, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęki
	Niezbýt często	Niedokrwienie obwodowe
	Rzadko	Zaburzenia mózgowo-nacyniowe
	Bardzo rzadko	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej
	Niezbýt często	Dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, omdlenia
	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, niezbyt nosa
	Niezbýt często	Zapalenie gardła, krwawienie z nosa
	Rzadko	Obrzęk krtani
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, niestrawność, suchość w jamie ustnej, nudności
	Niezbýt często	Zaparcia, wzdęcia i oddawanie wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbýt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
	Niezbýt często	Wysypka
	Bardzo rzadko	Łysienie, plamica, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców, ból mięśni
	Niezbýt często	Ból stawów
	Rzadko	Skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenie nerek i dróg moczowych	Często	Zapalenie pęcherza, nietrzymanie moczu, odczuwanie zwiększonej potrzeby oddawania moczu, częstomocz
	Niezbýt często	Dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	Rzadko	Wielomocz
	Bardzo rzadko	Zaburzenia w oddawaniu moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w moczu i osoczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona diureza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbýt często	Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Ginekomasia, priapizm
	Nieznana	Wsteczna ejakulacja
	Często	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Niezbýt często	Ból, gorączka, dreszcze, obrzęk twarzy, uderzenia gorąca, błądność
	Bardzo rzadko	Úczenie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżona temperatura ciała u pacjentów w podeszłym wieku
	Niezbýt często	Hipokaliemia, zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Hipoglikemia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emili Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Doxar, 1 mg, tabletki: 4849; Doxar, 2 mg, tabletki: 4850; Doxar, 4 mg, tabletki: 4851 wydane przez Prezesa URP/LWMiPB.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO: 20.04.2023 r. Kategoria dostępności RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza. **Cena detaliczna:** Doxar, tabl., 1 mg × 30 szt. – 13,04 zł; Doxar, tabl., 2 mg × 30 szt. – 18,90 zł; Doxar, tabl., 4 mg × 30 szt. – 23,53 zł; Doxar, tabl., 4 mg × 120 szt. – 71,74 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt – Doxar, tabl., 1 mg × 30 szt. – 10,30 zł; Doxar, tabl., 2 mg × 30 szt. – 11,24 zł; Doxar, tabl., 4 mg × 30 szt. – 6,77 zł; Doxar, tabl., 4 mg × 120 szt. – 11,52 zł; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia, neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18. roku życia, nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18. roku życia; poziom odpłatności: 30% – Doxar, tabl., 1 mg × 30 szt. – 8,71 zł; Doxar, tabl., 2 mg × 30 szt. – 10,95 zł; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia; poziom odpłatności: 30% – Doxar, tabl., 4 mg × 30 szt. – 9,07 zł; Doxar, tabl., 4 mg × 120 szt. – 19,37 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy do ukończenia 18. roku życia. Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.). Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Doxar XL, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg doksazosyny (w postaci doksazosyny meylanu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „D.L.” **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Samolne nadciśnienie tętnicze. Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 mg doksazosyny raz na dobę. **Samolne nadciśnienie tętnicze, Dorosli:** Zazwyczaj podaje się 4 mg doksazosyny raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być zwiększona do 8 mg raz na dobę. Użytkownicy optymalnego działania leku może zejść do 4 tygodni. Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany w monoterapii lub z innymi lekami, np. tiadzydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (beta-blokerami), antagonistami kanałów wapniowych lub inhibitorami konwertyazy angiotensyny. **Leczenie objawowe łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, Dorosli:** Zazwyczaj podaje się 4 mg doksazosyny raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być zwiększona do 8 mg raz na dobę. Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ponieważ zmiany ciśnienia u tych pacjentów nie mają znaczenia klinicznego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oba schorzenia są leczone jednocześnie. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Dawkowanie tak jak u pacjentów dorosłych. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Ponieważ nie obserwowano zmian w farmakokinetyce doksazosyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak również nie stwierdzono, aby doksazosyna nasilała istniejące zaburzenia czynności nerek, u tych pacjentów mogą być stosowane zwykłe zalecane dawki. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Doksazosynę należy podawać z zachowaniem wyjątkowej ostrożności pacjentom z objawami zaburzeń czynności wątroby. Nie ma wystarczających doświadczeń klinicznych w stosowaniu doksazosyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego jej stosowanie nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 ChPL). **Dzieci i młodzież:** Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, nie zostały potwierdzone u dzieci i młodzieży. **Sposób podawania:** Podanie doustne Doxar XL, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane w trakcie posiłku lub niezależnie od niego. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy rozryzać, dzielić ani rozkruszać. **4.3 Przeciwwskazania:** Doksazosyna jest przeciwwskazana: u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną, na inne chinyzyny (np. prasynony, terasenyne) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie; u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i z jednoczesnym przekrwieniem w obrębie innych dróg moczowych, z przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych lub z kamieniami moczowymi; u pacjentów z niedrożnością przewodu pokarmowego, niedrożnością przełyku lub jakimkolwiek stopniem zwężenia światła przewodu pokarmowego w wywiadzie (wskazane tylko u pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu); podczas karmienia piersią (wskazane tylko u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, patrz punkt 4.6 ChPL); u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym (wskazane tylko u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego). Doksazosyna jest przeciwwskazana u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego spowodowanym przepięczeniem pęcherza, bezcoczem lub postępującą niewydolnością nerek. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Doksazosyna nie jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu samodzielnego nadciśnienia tętniczego. Może być stosowana w monoterapii u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków. Alternatywne stosowanie może być ograniczone do leczenia drugiego lub trzeciego rzutu z jednoczesnym stosowaniem innych leków przeciwnadciśnieniowych. **Informacje dla pacjenta:** Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, że tabletki z doksazosyną powinny być połkane w całości. Pacjenci nie powinni żuć, dzielić lub kruszyć tabletek. W niektórych postaciach produktów leczniczych o przedłużonym uwalnianiu substancją czynną jest otoczona przez obojętą, niewchłaniającą się otoczkę, która umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie leku z tabletki. Po przejściu przez przewód pokarmowy pozostała osłona tabletki jest wydalana. Należy uprzedzić pacjentów, że obecność w stolcu pozostałości przypominających tabletkę nie powinna być powodem do niepokoju. Nieprawidłowo krótki czas przejścia przez układ pokarmowy (np. po resekcji chirurgicznej) może powodować niepełne wchłanianie leku. Wobec długiego okresu półtrwania doksazosyny znaczenie kliniczne tego zjawiska jest niejasne. **Rozpoczęcie leczenia:** Z uwagi na właściwości alfa-adrenergiczne doksazosyny, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne objawiające się zawrotami głowy i uczuciem słabości lub rzadko utratą przytomności (omdlenia). Dlatego też dobra praktyka lekarska zaleca kontrole ciśnienia tętniczego na początku leczenia, aby ograniczyć możliwość wystąpienia objawów ortostatycznych. Należy pouczyć pacjentów, by w początkowym okresie leczenia unikali sytuacji, w których może dojść do urazu w przypadku zawrotów głowy lub osłabienia. **Prziąpiny:** W obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu leków alfa-adrenergicznych, w tym doksazosyny, notowano przypadki przedłużonej erekcji i przziąpiny związane ze stosowaniem tych substancji. Jeśli przziąpiny nie będą natychmiast usunięte, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji, dlatego pacjent powinien natychmiast skorzystać z pomocy medycznej. **Stosowanie u pacjentów z ciężką chorobą serca:** Podobnie jak w przypadku pozostałych leków rozszerzających naczyń dobra praktyka lekarska zaleca zachowanie ostrożności podczas podawania doksazosyny pacjentom z następującymi ciężkimi chorobami serca: obrzęk płuc spowodowany zwężeniem aorty lub zwężeniem zastawki dwudzielnej; niewydolność serca z dużą pojemnością wyrzutową; prawkomorowa niewydolność serca spowodowana złotem płuc i wysiękiem osierdziowym; lewkomorowa niewydolność serca z niskim ciśnieniem napełnienia. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:** Podobnie jak w przypadku innych leków w całości metabolizowanych w wątrobie należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu doksazosyny pacjentom ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Z uwagi na brak doświadczeń w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby podawanie leku w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. **Stosowanie jednocześnie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy:** Należy z ostrożnością podawać doksazosynę jednocześnie z inhibitorami 5-fosfodiesterazy (np. sildenafilem, tadalafilami, wardenafilami), ponieważ obydwa leki wykazują działanie rozszerzające naczyń krwionośną i u niektórych pacjentów może to prowadzić do objawowego niedociśnienia. W celu zminimalizowania ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego zaleca się rozpoczęcie stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy tylko, gdy pacjent jest ustabilizowany hemodynamicznie z zastosowaniem leczenia beta-blokerem. Ponadto, zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami 5-fosfodiesterazy w najmniejszej dostępnej dawce po sześciu godzinach od przyjęcia doksazosyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych z doksazosyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu. **Stosowanie u pacjentów podczas operacyjnego leczenia ząbków:** U niektórych pacjentów leczonych tamulosyną, obecnie lub w przeszłości, zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej błony (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* – IFIS, rodzaj zespołu małej źrenicy). Obserwowano również pojedyncze przypadki u pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory alfa-1-adrenergiczne (alfa-1-blokery) i dlatego nie można wykluczyć tego działania leków z tej grupy. Ponieważ IFIS może prowadzić do zwiększenia występowania powikłań podczas zabiegu operowania ząbkami, przed operacją należy poinformować chirurga okulistę o przyjmowaniu alfa-1-blokerów obecnie lub w przeszłości. **Substancje pomocnicze:** Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Podczas leczenia produktem leczniczym Doxar XL obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, które występowały z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarazenia pasożytnicze	Rzadko	Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja, dna moczanowa, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokoje, depresja, bezsenność
	Bardzo rzadko	Pobudzenie, nerwosność
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Zawroty głowy, bóle głowy, senność
	Niezbyt często	Zaburzenia mózgowo-naczyniowe, hipostaza, omdlenia, drżenie
	Bardzo rzadko	Ortostatyczne zawroty głowy, parestezje
Zaburzenie oka	Bardzo rzadko	Zamazane widzenie
	Nieznaną	Śródoperacyjny zespół wiotkiej błony (patrz punkt 4.4 ChPL)
Zaburzenia słuchu i kanału słuchowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia tętnicowego
	Niezbyt często	Dzwonienie (szum) w uszach
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca, tachykardia
	Niezbyt często	Dławica piersiowa, zawał serca
	Bardzo rzadko	Bradykardia, arytmie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
	Bardzo rzadko	Uderzenie krwi do głowy

Klasyfikacja układów i narządów wg MEDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, niezbyt nosa
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, niestrawność, suchość w ustach, nudności
	Niezbyt często	Zaparcie, biegunka, wzdęcia, oddawanie gazów, wymioty, zapalenie żołądka i jelit
	Nieznaną	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby
	Bardzo rzadko	Cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka
	Często	Świąd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wypyska skóra
	Bardzo rzadko	Łysienie, plamica, pokrzywka
	Często	Bóle pleców, bóle mięśni
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle stawów
	Bardzo rzadko	Skurcz mięśni, osłabienie mięśni
	Często	Zapalenie pecherza, nietrzymanie moczu
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Niezbyt często	Dyzuria, krwiomocz, zaburzenia częstości oddawania moczu
	Bardzo rzadko	Zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zwiększona diureza
	Niezbyt często	Impotencja
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekostasia, priapizm
	Nieznaną	Ejakulacja wsteczna
	Często	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból, obrzęk twarzy
	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, zły samopoczucie
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała
Badania diagnostyczne		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edzwioie.gov.pl>. **Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.**

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: Activis Group PTC ofc., Dalshraun 1, 220 Hafnarfirður, Islandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 16957 – wydane przez Prezesa URPLWMIPIB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 22.12.2023 r. **Kategoria dostępności:** RP – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Informacji w Polsce udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, faks: +48 22 345 93 01, www.teva.pl. **Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl. Cena detaliczna:** Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 30 szt. – 23,84 zł; Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 90 szt. – 70,42 zł. **Wysokość dopłaty Świadczeniobiorcy we wskazaniu:** przester gruźlica krokovágo; poziom odpłatności: ryczałt – Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 30 szt. – 7,83 zł; Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 90 szt. – 22,39 zł; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia; poziom odpłatności: 30% – Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 30 szt. – 10,39 zł; Doxar XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg x 90 szt. – 30,08 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy do ukończenia 18. roku życia. Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Ebiwol, 5 mg, tabletki. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** Każda tabletką zawiera 5 mg nebiwolu (*Nebivololum*), co odpowiada 5,45 mg nebiwolu chlorowodoru. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** 192,4 mg laktozy jednorodnej w 1 tablecie. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki. Białe, okrągłe, wypukłe tabletki, ze skrzyżowanymi rowkami dzielnymi, o średnicy 9 mm, z oznaczeniem „N5” na jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** **Nadciśnienie tętnicze:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samotnie, w zmacnieniu. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej). **Choroba wieńcowa:** Leczenie objawowej, stabilnej choroby wieńcowej. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** **Sposób podawania:** Tabletkę należy połączyć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez. **Nadciśnienie tętnicze, Dorosli:** Dawka wynosi jedną tabletkę (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowaną codziennie o tej samej porze. Tabletki można przyjmować z posiłkiem. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie leku może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. **Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi:** Jak dotąd addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania nebiwolu z hydrochlorotiazdem w dawce 12,5-25 mg. **Pacjenci z niewydolnością serca:** Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Długie stosowanie leku Ebiwol u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów. **Dzieci i młodzież:** Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększenie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących lek działający na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyn II, dawkowanie tych leków powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia nebiwolem. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta; 1,25 mg nebiwolu zwiększyć do 2,5 mg nebiwolu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwolu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczającego lekarza, trwającym co najmniej 2 godziny dla upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, zaburzenia przewodzenia, objawy nasilenia niewydolności serca). Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane. Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, należy zalecane jest zmniejszenie dawki nebiwolu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, bradykardii objawowej lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest zwykle leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolem, ponieważ może to prowadzić do przejściowego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerywanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę co

tydzień. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń z pacjentami z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania niebioliwu u tych pacjentów. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Ebiwol u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. **Dzieci i młodzieży:** Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane. **Stabilna choroba wiekowa:** Dorosli: Leczenie stabilnej choroby wiekowej 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 produktu przez pacjenta; 1,25 mg niebioliwu zwiększyć do 2,5 mg niebioliwu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg niebioliwu raz na dobę. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń z pacjentami z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego nie zaleca się stosowania niebioliwu u tych pacjentów. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Ebiwol u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. **Dzieci i młodzieży:** Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane. **4.3 Przewlekłe wskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby. Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków w działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, Ebiwol jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach: Zespół choroźności, w tym bloku zatokowo-przedsiadowego. Bloku przedsionkowo-komorowego stopnia drugiego i trzeciego (bez rozszklenia). Skurcz oskrzeli i astmie oskrzelowej w wywiadzie. Nieleczonym guzie chromocytokowym nadnerczy. Kwasy metaboliczne. Bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia). Niedociśnieniu tętniczym (skurkowe ciśnienie tętnicze < 90 mmHg). Ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Patrz również punkt 4.8 „Działania niepożądane”. Ponizsze ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą ogólnie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. **Ziuczenie ogólne:** Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przetrwana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających wpływających depresyjnie na mięsień serce. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylnie podanie atropiny. **Układ sercowo-naczyniowy:** Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleżącą zastoinową niewydolnością serca aż do ustabilizowania się ich stanu. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreżeniu dławicy piersiowej. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywoływać bradykardię; jeśli częstota tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę i/lub (lub) pacjenta odzuba objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub objawy Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostreżenie tych zaburzeń u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym stopnia pierwszego z powodu wydłużenia przez beta-adrenolityki czasu przewodzenia; u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetal’a z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa; leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych. Ryzyka nie zaleca się jednoczesnego podawania niebioliwu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwciepłymi klasy I oraz z lekami przeciwdziałaniami innymi działającymi środkowo; szczegóły przedstawiono w punkcie 4.5. **Metabolizm/Układ endokrynologiczny:** Niebioliwu nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Mimo to należy zachować ostrożność u tych pacjentów, ponieważ niebioliwu może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadciśnieniu tętniczym. Nagłe odwołanie preparatu może nasilić objawy. **Układ oddechowy:** U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki to mogą nasilać zżwężenie dróg oddechowych. **Imne:** Pacjenci z kuszycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Beta-adrenolityki mogą powodować zmniejszenie wydzielania łez (informacja dla osób noszących soczewki kontaktowe). Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca niebioliwem wymaga regularnej obserwacji. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecane. Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.2. **Substancje pomocnicze:** **Laktaza:** Pacjenci z rzadko występującą znaczącą nietolerancją galaktyzy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktyzy nie powinni przyjmować tego produktu. **Sód:** Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnicę pomiędzy chorobami podstawowymi. **Nadciśnienie tętnicze:** Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono w tabeli poniżej według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmary sennie, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy, zawroty głowy, parestezie	omdlenia	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie)		
Zaburzenia układu oddechowego, kłótki piersiowej i śródpiersia	duśność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcia, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Obserwowano także następujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne: omamy, psychozy, splątanie, oziębienie/zasinienie kończyn, objawy Raynauda, suchota uszu i zespół osłabienia-słabożwo-słomy typowy dla praktołów. **Przewlekła niewydolność serca:** Dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących niebioliwu i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane, których związek z leczeniem oceniano jako możliwy, zostały zgłoszone łącznie przez 449 pacjentów otrzymujących niebioliwu (42,1%) w porównaniu do 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących niebioliwu były bradykardia i zawroty głowy, ale wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%. Stwierdzono następujące częstości występowania działań niepożądanych (których związek z lekiem oceniano jako możliwy), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: Nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących niebioliwu w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ortostatyczne niedociśnienie tętnicze odnotowano u 2,1% pacjentów otrzymujących niebioliwu w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących niebioliwu w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących niebioliwu w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęki kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących niebioliwu w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka

-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. **Głaz:** Stosowania inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za konieczną, u pacjentów planujących ciążę należy zmniejszyć, a inne leki przeciwnadciśnieniowe u ustalonych prógów bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorem ACE należy natychmiast przerwać, i jeśli właściwie, wdrożyć inne leczenie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6 CHPL). **Związane z indapamidem:** Encefalopatia wątrobowa: W przypadkach zaburzenia czynności wątroby ciężkie i ciężkopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi. **Nadwrażliwość na światło:** Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8 CHPL) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uzasadnione, zaleca się ochronę przed naturalnymi narażeniami na działanie światła lub sztucznych promieni UVA. **Zalecane środki ostrożności:** **Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:** **Niewydolność nerek:** W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (kłębski kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazywały czynnośćową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo zmniejszyć dawkę lub tylko jednym z składników. U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą podstawową nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej. W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub jednej czynnej nerek zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu. **Niedociśnienie tętnicze/niedobór wody oraz elektrolitów:** Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego z przykurczem występującym wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów z zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie kontrolować pacjenta, czy nie występuje u niego odwodnienie i niedobór elektrolitów, które mogą wystąpić w przypadku wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczące niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli. **Przemijające niedociśnienie:** Leczenie pacjentów nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po przywróceniu odpowiedniej objętości krwi i ciśnienia tętniczego można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników. **Łączenie peryndoprylu i indapamidu:** Nie zabiega się o wystąpienie hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych zawierających leki moczopędne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu u pacjentów. **Związane z peryndoprylem:** **Kaszel:** U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyjnej obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorem ACE jest nadal konieczne, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu u dzieci. **Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoboru płynów i elektrolitów itp.):** Wyrażna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty płynów i elektrolitów (ściśła dła ubogoodrodna lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi) u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów z zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodrozrzucem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyjny może zatem spowodować, zwłaszcza pierwszą dawkę i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niektórzy mogą mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnym momencie leczenia. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. **Pacjenci w podszewnym wnieku:** Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadkach choroby nerek i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia. **Miażdżyca:** Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególnie ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek. **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:** Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewersalizacja. Niemniej jednak stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyjnej może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa. Jeżeli Indin Kombi został przyjęty pacjentem z rozpoznaniem lub podejrzeniem zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocząć w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować: czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia. **Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca:** U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z ciężką insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy zaczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β-adrenolitykami u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dodać do leku β-adrenolitycznego. **Pacjenci z cukrzycą:** U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wczesnymi dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insulną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5 CHPL). **Różnice etniczne:** Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, peryndopryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza. **Zabiegi chirurgiczne/znaczenie:** Inhibitory konwertazy angiotensyjnej mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długi działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. **Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:** Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. **Zaburzenia czynności wątroby:** Rzadko stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoznającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE, u których rozwinięła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8 CHPL). **Hiperkaliemia:** U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostre dekompensacja serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, jak również innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, kotrimoksazol – zawierający trimetoprim i sulfametoksazol, inne inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 nieselektywne niesteroidowe leki przeciwbólowe, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus; trimetoprim), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia potasu. Hiperkaliemia może powodować owalne, czasami kończące się zgonem arytmie. Lek moczopędny oszczędzający potas i blokery receptora angiotensyjnego należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Jeżeli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5 CHPL). **Związane z indapamidem:** **Równowaga wodno-elektrolitowa:** **Stężenie sodu:** Należy być bardzo ostrożnym podczas leczenia i następnie w regularnych odstępach czasu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podszewnym wnieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9 CHPL). Leczenie każdym lekiem moczopędnym może powodować hiponatemię, czasami i bardzo poważnymi następstwami. Hiponatemia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częściej występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie. **Stężenie potasu:** Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki rabdomyolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonego stężenia potasu (< 3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podszewnym wnieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodrozrzucem, pacjenci z chorobą nerek innych wieniczych pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemię zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Pacjenci, u których wystąpiła zaburzone odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkiej zaburzonej odrędy QTc. Stężenie potasu, szczególnie *tonus de potines*, które mogą prowadzić do zgonu. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częste oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwszeństwo oznaczenia stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyznaczyć niedobór. **Stężenie wapnia:** Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc. **Stężenie glukozy we krwi:** Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. **Awis moczowy:** U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczowej. **Czynność nerek i leki moczopędne:** Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 μmol/l) (u dorosłych). W przypadku osób w podszewnym wnieku, stężenie kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta według wzoru Cockcrofta: $Cl_c = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / (0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu})$, przy czym: wiek wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w μmol/l. Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podszewnym wnieku; dla kobiet należy go dostosować, mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85. Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowana przez lek moczopędny na początku leczenia powoduje zmniejszenie przeszacowania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek. **Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twarogówką, ostro krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta:** Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą

powodować reakcję idiosyncraticzną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania leku tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyрівnane, należy rozważyć natychmiastową pomoc medyczną lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie. *Sportowcy:* Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antydingowego. *Substancje pomocnicze; Laktaza:* Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu. *Sód:* Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane; Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Stosowanie perynydoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 2% pacjentów leczonych perynydoprylu tozylanem. Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to: po podaniu perynydoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia; po podaniu indapamidu: reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych. **Labelaryczny wykaz działań niepożądanych:** Podczas badań klinicznych (I lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które pogrupowano według następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznaną (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Perynydopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	–
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	–	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	–
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	–	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkalcemia	–	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zmiana nastroju	Niezbyt często	–
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	–
	Depresja	Niezbyt często	–
	Splątanie	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	–
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenia smaku	Często	–
	Senność	Niezbyt często*	–
	Ómdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Wysięk naczyniówkowy, krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Ostra krótkowzroczność (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Zamazane widzenie	–	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	–
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	–
	Tachykardia	Niezbyt często*	–
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	–
	Nagłe zacerwienie twarzy i szyi	Rzadko	–
	Objaw Raynauda	Nieznana	–

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	–	
	Duszność	Często	–	
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	–	
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Barczo rzadko	–	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	–	
	Zaparcie	Często	Rzadko	
	Biegunka	Często	–	
	Niestrawność	Często	–	
	Nudności	Często	Rzadko	
	Wymioty	Często	Niezbyt często	
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko	
	Zapalenie trzustki	Barczo rzadko	Barczo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Obrzęk naczyńloruchowy trzustki	Barczo rzadko	–	
	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	Niezmana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia czynności wątroby	–	Barczo rzadko	
	Świąd	Często	–	
	Wysypka	Często	–	
	Wysypka plamkowo-grudkowa	–	Często	
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często	Barczo rzadko	
	Obrzęk naczyńloruchowy (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często	Barczo rzadko	
	Plamica	–	Niezbyt często	
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	–	
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Niezmana	
	Pemfigoid	Niezbyt często*	–	
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	–	
	Rumień wielopostaciowy	Barczo rzadko	–	
	Toksyczne martwicze oddziaływanie się naskórka	–	Barczo rzadko	
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Barczo rzadko	
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	–
		Mozliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowego uogólnionego	–	Niezmana
Ból stawów		Niezbyt często*	–	
Ból mięśni		Niezbyt często*	–	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rabdomioliza	–	Niezmana	
	Niewydolność nerek	Niezbyt często	–	
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	–	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Barczo rzadko	
	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	–	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	–	
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	–	
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	–	
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	–	
	Gośćczka	Niezbyt często*	–	
Badania diagnostyczne	Zmęczenie	–	Rzadko	
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	–	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	–	
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	–	
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezmana	
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–	
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	–	Niezmana	
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	–	Niezmana	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Niezmana	
	Upadki	Niezbyt często*	–	

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edmowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20994. Wydane przez

Prezesa URPLWMIPIB. 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO: Styczeń 2023 r. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Cena detaliczna:** Indix Kombi, tabl. powł., 5 mg + 0,625 mg x 30 szt. – 8,37 zł. **Wykosztość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: poziom odpłatności: ryczałt – 8,37 zł. **Le bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.). Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.levamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Indix Kombi, 5 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ŁOŚCOWY:** Każda tabletki powlekana zawiera 3,4 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu tożelnemu, przeliczone in situ na peryndoprylu sodu o 1,25 mg indapamidu. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** Każda tabletki powlekana zawiera 148,112 mg laktozy jednorodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki powlekane. Białe, obrotownie wykażone tabletki powlekane w kształcie kapsułki o 15 mm szerokości i 10 mm długości, z wytłoczoną literą „P„ oraz linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawkę. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samistotnego. Stosowanie produktu Indix Kombi jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania: **Dawkowanie:** Jedna tabletki powlekana produktu Indix Kombi, 5 mg + 1,25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki z użyciem poszczególnych składników produktu. Produkt Indix Kombi, 5 mg + 1,25 mg należy stosować, gdyż ciśnienie tętnicze kręgowo nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Indix Kombi, 2,5 mg + 0,625 mg (jęzeli dotychczas). Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem Indix Kombi, 5 mg + 1,25 mg.

4.3 Specjalne grupy pacjentów: **Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4 CHPL):** Leczenie należy rozpocząć w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego kręgowo oraz czynności nerek (patrz punkt 4.4 CHPL). **W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 4.4 CHPL)** stosowanie produktu Indix Kombi jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiedniej dawki i zwiększenie jej zgodnie z stanem czynnych produktu zlozonego. U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu. **Niewydolność wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 CHPL):** W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. **Dzieci i młodzie:** Nie należy stosować produktu leczniczego Indix Kombi u dzieci oraz młodzieży, ponieważ dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności peryndoprylu w monoterapii lub w skojarzeniu u dzieci i młodzieży. **Sposób podawania:** Podanie doustne. **4.3 Przeciwwskazania:**

4.3.1 Przeciwwskazania: **Związane z peryndoprylem:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne inhibitory ACE. Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckeego) w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4 CHPL). Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 CHPL). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Indix Kombi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1 CHPL). Jednocześnie stosowanie z sakubitrilem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrilu z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5 CHPL). Pozostawienie metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5 CHPL). Znacne obustronne zwężenie tętniaków lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę (patrz punkt 4.4 CHPL). **Związane z indapamidem:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne sulfonamidy. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Encefalopatia wątrobowa. Ciężka niewydolność wątroby. Hipokaliemia. **Związane z produktem Indix Kombi:** Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Z powodu braku wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, produktu Indix Kombi nie należy stosować. U pacjentów poddawanych dializie. U pacjentów z nieleżoną niewyrwaną niewydolnością serca. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

Specjalne ostrzeżenia: Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu: **Sole litu:** Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania soli litu i produktu zlozonego peryndoprylu z indapamidem (patrz punkt 4.5 CHPL). **Związane z peryndoprylem:** **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)** (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hipotekiemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1 CHPL). 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. **Łek oszczędzający potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:** Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5 CHPL). **Neutropenia/agranulocytoza/malopłytkowość/niedokrwistość:** U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii i (lub) agranulocytozy, trombocytozji i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników powodujących powikłania neutropenia występuje rzadko. Peryndoprylu należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, u których stosuje się leczenie lekami immunosupresyjnymi, leczenie allopatem lub prokainamidem, lub u których występuje połączone czynniki powodujące powikłania, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną terapię antybiotykami. Jeśli peryndoprylu jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka). (patrz punkty 4.5 i 4.8 CHPL). **Nadciśnienie naczynioruchowe:** Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3 CHPL). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. **Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy:** Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, karku, warg, języka, (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8 CHPL). Może to wystąpić w każdym okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednią dawkę, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, objawy zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Zjawie języka, krtani lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórną adrenalinę 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) (lub) podtrzymując drożność dróg oddechowych. U pacjentów rasy czarnej otrzymujących inhibitory ACE donoszono o zwiększonej występowaniu obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3 CHPL). Rzadko donoszono o obrzęku naczynioruchowym jeli u pacjentów leczonych inhibitorem ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy, a aktywność esterazy Cb była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografie komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jeli należy włączyć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów zgłaszających ból brzucha. Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrilu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrilem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrilu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5 CHPL). Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami objętości endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. rakaedakotyli), inhibitorami mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, widalgliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5 CHPL). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiegokolwiek inhibitor ACE, należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie rakaedakotyli, inhibitorami mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, widalgliptyna). **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia oszczędzającego.** U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia oszczędzającego jadłowodłonkowszczyznicy (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrożających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią powodowaną oszczędzającymi i u pacjentów poddawanych immunoterapii jadłowodłonkowszczyznicy. Inhibitory ACE należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjentów wystąpią objawy poprzedzone ostwaniem oddziaływania inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem oszczędzającym. **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferyzy LDL:** Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferyzy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano zagrożające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych należy przerwać czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferyzą. **Pacjenci hemodializowani:** U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69[®]) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. **Pierwotny aldosteronizm:** Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyny. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. **Ciąża:** Stosowanie inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorem ACE należy natychmiast przerwać, i, jeśli właściwe, wdrożyć inne leczenie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6 CHPL). **Związane z indapamidem:** **Encefalopatia wątrobowa:** W przypadkach zaburzenia czynności wątroby i tyziodopodobnego lekkiego moczopędnego, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi. **Nadwrażliwość na światło:** Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8 CHPL) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło,

zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub szkodliwych promieni UVA. Zalecane środki ostrożności:
Współle dla peryndoprylu i indapamidu: **Niewydolność nerek:** W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (kłębski kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazywały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo zmniejszyć dawkę lub tylko jednym z składników. U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek należy zgłaszać głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą podstawową nerek, włączając zwiększenie tętna nerwowego. W przypadku obustronnej zwężenia tętnic nerkowych lub jednej czynnej nerek zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu. Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz elektrolitów: Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku wystąpienia wcześniej niedoboru sodu i zwiększenia u pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowej. Dlatego należy regularnie kontrolować pacjentów, czy nie występuje u nich odwodnienie i niedobór elektrolitów, które mogą wystąpić w przypadku wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczące niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli. Przeciagające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po przywróceniu odpowiedniej objętości krwi i ciśnienia tętniczego można ponownie rozpocząć leczenie zmniejszając dawkę lub tylko jednym z składników. Stężenie potasu: Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych zawierających lek moczopędny, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. Związane z peryndoprylem: Kaszel: U pacjentów leczących inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano szorstki kaszel. Charakterystyczne jest to, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorami ACE jest nadal konieczne, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji. Dieta i miazdzyca: Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu z dietą. Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoboru płynów i elektrolitów itp.): Wyższa stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas zainicjacji terapii płynów i elektrolitów (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi) u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowej, z nadciśnieniem tętniczym krwi lub męskością wagi oraz z objawami wodobrzuska i wodorozbudzeniem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od zmniejszenia dawki i zwiększać ją stopniowo. Pacjenci w przypadkach w których przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadku niedoboru płynów i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia. Miazdzyca: Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególnie ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewalakującym. Niemniej jednak stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa. Jeżeli Indis Combi został przepisany pacjentowi z rozpoznaniem lub podejrzewaniem zwężeniem tętnic nerkowej, leczenie należy rozpocząć w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia. Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca: U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy zaczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β-adrenolitykami u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dodać do leku β-adrenolitycznego. Pacjenci z cukrzycą: U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5 ChPL). Różnice etniczne: Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensyny, peryndopryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów ras czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów ras czarnej z nadciśnieniem mało aktywności reninowej osocza. Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie: Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli może, zaleca się przerwać leczenie długodziałającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomopatia przelotowa: Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Zaburzenia czynności wątroby: Rzadko stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoznawczego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju nieuprzedzonej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8 ChPL). Hiperkaliemia: U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostre dekompensacja serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplement potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, jak również innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, kotrimoksazol – zawierający trimetoprim i sulfametoksazol, inne inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2/nieetykinowe niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyn lub takrolimus; trimetoprim), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia potasu. Hiperkaliemia może powodować powolne, czasami kończące się zgonem arytmie. Lek moczopędny oszczędzający 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. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5 ChPL). Związane z indapamidem: Równowaga wodno-elektrolitowa: Stężenie sodu: Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia a następnie w regularnych odstępach czasu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oczamienienie stężenia sodu powinny być częste u pacjentów w podstępnej wadze i pacjentów z męskością wagi (patrz punkty 4.8 i 4.9 ChPL). Leczenie każdym lekiem moczopędnym może powodować hiponatemię, czasem z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatemię i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstosć występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie. Stężenie potasu: Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważny ryzyko związane z łańcudowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do łańcudowych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (< 3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podstępnej wadze i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków; pacjenci z męskością wagi i objawami wodobrzuska i wodorozbudzeniem; pacjenci z chorobą nerek wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Pacjenci, u których występuje wydłużony odstępek QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wtórne, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie torsade de pointes, które mogą prowadzić do zgonu. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze ocenie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze ocenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór. Stężenie wapnia: Tężadowe i łańcudopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieważne i przeciwiążące zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczące zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczycy. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczycy. Stężenie glukozy we krwi: Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. Kwas moczowy: U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadów dny moczawowej. Czynność nerek a leki moczopędne: Tężadowe i łańcudopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 μmol/l w dorosłych). W przypadku osób ze podstępnej wadzie stężenie kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta według wzoru Cockcrofta. $Cl_{CR} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$, przy czym: wiek wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w μmol/l. Wzór ten odnosi się do mężczyz w podstepnej wadze; dla kobiet należy go dostosować, mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85. Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowana przez lek moczopędny na początku leczenia powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia moczka i kreatyniny we krwi. Ta przeciwiążająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek. Nadmiernie nagromadzenie płynu między naczyniową a twarogą, ostro krótkowzroczność i jasna wada zamkniętego kąta: Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosyncrasykczną wywołującą nadmiernie nagromadzenie płynu między naczyniową a twarogą i ograniczenie pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub bóle oka, które występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostro jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania leku tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wzrastać powoli pozostaje niewyrównane, należy rozważyć natychmiastową pomoc medyczną lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć: alergia na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie. Sportowcy: Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antydopingowego. Substancje pomocnicze: Laktazę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania galaktozy-galaktyki lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu. Sód: Ten produkt zawiera mniej niż 1 mol (23 mg) sodu

na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** a. **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 2% pacjentów leczonych peryndoprylu tozylanem. Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to: po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia; po podaniu indapamidu: reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych. **Tabularyczny wykaz działań niepożądanych:** Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które pogrupowano według następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarazenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	–
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	–	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	–
	Leukopenia	–	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	–	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkaliemia	–	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zmiana nastroju	Niezbyt często	–
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	–
	Depresja	Niezbyt często	–
	Splątanie	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	–
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenia smaku	Często	–
	Senność	Niezbyt często*	–
	Ómdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Wysięk naczyniówkowy, krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Ostra krótkowzroczność (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Zamazane widzenie	–	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	–
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	–
	Tachykardia	Niezbyt często*	–
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	–
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko	–
	Objaw Raynauda	Nieznana	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	–
	Duszność	Często	–
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	–
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	–

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	–	
	Zaparcie	Często	Rzadko	
	Biegunka	Często	–	
	Niestrawność	Często	–	
	Nudności	Często	Rzadko	
	Wymioty	Często	Niezbýt często	
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbýt często	Rzadko	
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Obrzęk naczyńioruchowy trzustki	Bardzo rzadko	–	
	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	Nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia czynności wątroby	–	Bardzo rzadko	
	Świąd	Często	–	
	Wysypka	Często	–	
	Wysypka plamkowo-grudkowa	–	Często	
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbýt często	Bardzo rzadko	
	Obrzęk naczyńioruchowy (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbýt często	Bardzo rzadko	
	Plamica	–	Niezbýt często	
	Nadmierne pocenie	Niezbýt często	–	
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbýt często*	Nieznana	
	Pemfigoid	Niezbýt często*	–	
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	–	
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	–	
	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	–	Bardzo rzadko	
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Bardzo rzadko	
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	–
		Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	–	Nieznana
		Ból stawów	Niezbýt często*	–
Ból mięśni		Niezbýt często*	–	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rabdomioliza	–	Nieznana	
	Niewydolność nerek	Niezbýt często	–	
	Bezmoc lub skąpomocz	Rzadko	–	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko	
	Zaburzenia erekcji	Niezbýt często	–	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	–
		Ból w klatce piersiowej	Niezbýt często*	–
		Złe samopoczucie	Niezbýt często*	–
		Obrzęk obwodowy	Niezbýt często*	–
		Gorączka	Niezbýt często*	–
Zmęczenie		–	Rzadko	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbýt często*	–	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbýt często*	–	
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	–	
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4 ChPL)	Bardzo rzadko	–	
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	–	Nieznana	
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	–	Nieznana	
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Nieznana		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbýt często*	–	

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, Pl-02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. 7. **PODMOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 20995. Wydane przez Prezesa URPLWiMPB. 10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** Styczeń 2023 r. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Cena detaliczna:** Indix Combi, tabl. powł., 5 mg + 1,25 mg × 30 szt. – 16,12 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobcy we wskazaniu:** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, naddziśnienie tężnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL: poziom odpłatności: ryczałt – 13,74 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.).

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LEICZNICZEGO: Indix Combi, 10 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu (co odpowiada 6,816 mg peryndoprylu; przekształconego *in situ* do peryndoprylu sodu) oraz 2,5 mg indapamidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka powlekana zawiera 296,224 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletka powlekana. Blaze, okrągłe, białe, okrągłe, białe wypełnione tabletki powlekane o średnicy ok. 10 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania: Indix Combi jest wskazany w zastępczym leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Jedna tabletka powlekana produktu Indix Combi o mocy 10 mg + 2,5 mg na dobę w dawce pojedynczej, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. Specjalne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4.1 CHPL): U pacjentów w podeszłym wieku stenozy krętarży w osoczu należy skorygować według wieku, mając całą i pici. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć, jeśli czynność nerek jest prawidłowa oraz po uwzględnieniu reakcji ciśnienia tętniczego. Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4 CHPL): W przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. Należy regularnie oznaczać stenozę krętarży i potasu w osoczu. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 CHPL): W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Indix Combi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie należy stosować produktu Indix Combi u dzieci i młodzieży. Sposób podawania: Podanie doustne. **4.3 Przeciwwskazania:** Związane z peryndoprylem: Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne inhibitory ACE. Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quincke) w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE. Dziśdzienny lub idyopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.16 CHPL). Jednocześnie stosowanie produktu leiczniczego Indix Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (wspólny kliniczny przebieg z nadciśnieniem, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.1 CHPL). Jednocześnie stosowanie z sakubitrilem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrilu z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5 CHPL). Związane z indapamidem: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne sulfonamidy. Ciężkie i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min). Encefalopatia wątrobowa. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Hipokaliemia. Związane z produktem Indix Combi: Nadwrażliwość na którekolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Z powodu braku wystarczającego doświadczenia terapeutycznego produktu Indix Combi nie należy stosować u pacjentów poddawanych dializaterapii, pacjentów z niezleżoną, niewyrównaną niewydolnością serca. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Specjalne ostrzeżenia: Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu: Lit: Zastępczym nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5 CHPL). Związane z peryndoprylem: Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA): Istnieją dowody, iż jednocześnie stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyn II (ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hipokaliemii 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 angiotensyn II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1 CHPL). 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 angiotensyn II. Leiki oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas: Zastępczym nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5 CHPL). Neutropenia/agranulocytoza/malopłytkowość/niedokrwistość: U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE donosząco o wystąpieniu neutropenii (i) lub agranulocytozy, malopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów kolagenozami, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopuryny lub prokainamid, lub jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów wznowienie się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, należy okresowo oznaczać liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia. (np. ból gardła, gorączka) (patrz punkty 4.5 i 4.8 CHPL). Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obturacyjnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3 CHPL). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać łącznie z niewielkimi zmianami stenozy krętarży w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtań u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyn, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8 CHPL). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednią pomoc, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk objęły twarz i wargi, objawy zjawyją się stopniowo, jednak mogą być niebezpieczne. Nie należy przyjmować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtań może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtań mogący powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast podać podskórnie roztwór adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podtrymować drożność dróg oddechowych. U pacjentów w czasie otrzymujących inhibitor ACE donosząco o zwiększonej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów innych ras. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązany z leczeniem inhibitor ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rzadko donosząco o obrzęku naczynioruchowym jeli u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez takich objawów); w niektórych przypadkach nie było wcześniej objawów naczynioruchowego twarzy, a aktywność estazy C1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografi komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jeli należy włączyć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej pacjentów przyjmujących inhibitor ACE, u których wystąpił ból brzucha. Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrilu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrilem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrilu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5 CHPL). Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorami objętej endoproteolizy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. rakaedazytrylem), inhibitorami mTOR (np. syrolimussem, ewerolimussem, temsyrolimussem) oraz giplytami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, widaagliptyną) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5 CHPL). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie rakaedazytrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimussem, ewerolimussem, temsyrolimussem) oraz giplytami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, widaagliptyną). Reakcje rzekomonafialktyczne podczas leczenia odczuającego: U pacjentów przyjmujących inhibitor ACE podczas leczenia odczuającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przebiegających się reakcji rzekomonafialktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczuwania i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE, jak i leczenia odczuającego, reakcji tych można uniknąć jednak poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem odczuającym. Reakcje rzekomonafialktyczne podczas aferyzy LDL: Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE, podczas aferyzy lipoprotein (LDL) o metodzie z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomonafialktyczne. Reakcji tych uniknąć przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferzą. Pacjenci poddawani hemodializacji: U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69[®]) leczonych jednocześnie inhibitorem ACE donosząco o występowaniu reakcji rzekomonafialktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyn. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. Cięża: Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inne leczenie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.16 CHPL). Związane z indapamidem: Encefalopatia wątrobowa: W przypadkach zaburzenia czynności wątroby i/lub dysfunkcyjne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi. Nadwrażliwość na światło: Po zastosowaniu światłoczułych i światłopodpobnych leków moczopędnych odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8 CHPL). Jeśli podczas leczenia wystąpiła reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się jego przerwanie. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uzasadnione, zaleca się ochronę powierzchni skóry narazonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA. Środki ostrożności dotyczące stosowania: Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu: Zaburzenia czynności nerek: W przypadkach ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) stosowanie produktu jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez uprzedniego wiano zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnośćową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo od mniejszej dawki, albo tylko jednym ze składników. U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zwiększona głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą podstawową, włączając zwężenie tętnicy nerkowej. W przypadku obturacyjnego zwężenia tętnic nerkowych lub tętnicy jednej czynnej nerkę zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu. Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz elektrolitów: Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku występującego wcześniej niedociśnienia sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie kontrolować pacjentów, czy nie występuje u nich odwodnienie i niedobór elektrolitów, które mogą wystąpić w przypadku wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczące niedociśnienie tętnicze może wymagać podania izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po przywróceniu odpowiedniej objętości krwi i ciśnienia tętniczego można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników. **Stężenia potasu:** Skrajzenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu. **Związane z peryndoprylem:** Kazej: u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyjny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorami ACE jest nadal wskazane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu z dziećmi i młodzieżą. **Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoboru płynów i elektrolitów itp.):** Znaczący aktywność renina-angiotensyna-aldosteron obserwowane jest zwłaszcza w przypadku dużego niedoboru płynów i elektrolitów (sólca dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z niskim wysyceniem jonami wapniowymi, u pacjentów ze zwiększonym tętnem nerkową, zastoinową niewydolnością serca lub morską wzdymką w obręzkami i wodoburzeniem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyjny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona nagły początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia. W takich przypadkach należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach niedoboru płynów i elektrolitów, aby uniknąć nagłego niedociśnienia. **Międzyryzyko:** Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek. **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:** Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewalakularyzacja. Niemniej jednak stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyjny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa. Leczenie produktem Indix Kombi nie jest odpowiednie dla pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zwiększenia tętna nerkowego, ponieważ leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu od mniejszej dawki niż zawarta w produkcie Indix Kombi. **Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca:** Stosowanie produktu Indix Kombi o mocy 10 mg + 2,5 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) nie jest odpowiednie, ponieważ leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β-adrenergolikiem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową; inhibitor ACE należy dodać do leku β-adrenergolizmu. **Pacjenci z cukrzycą:** Stosowanie produktu Indix Kombi o mocy 10 mg + 2,5 mg u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) nie jest odpowiednie, ponieważ leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od mniejszej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą lekcyjnych wcześniej dostojnych lekami przeciwcukrzycowymi lub insulina należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.8 GHL). **Różnice etniczne:** Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę peryndoprylu jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów ras czarne niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów ras czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza. **Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:** Inhibitory konwertazy angiotensyjny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zawsze przed leczeniem długotrwałym inhibitorami ACE, takimi jak peryndopryl, na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. **Wykazez zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa:** Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwiększeniem drogi odpływu z lewej komory. **Niewydolność wątroby:** Rzadko stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoznającego się od żółtaczki cholestatycznej prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerywać leczenie inhibitorami ACE i stosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8 GHL). **Hipertalia:** U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy; inhibitory ACE mogą powodować hipertalię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hipertaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, osłabienie, osłabienie serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolonu, eplerenonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, jak również inne leki powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, kotnikoskopolu zawierającego trimetoprim i sulfametoksazol, innych inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyjny II, kwasu acetylosalicylowego ≥ 3 g/dobę, inhibitorów COX-2 nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwalgicznych, leków immunosupresyjnych takich jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprimu), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyjny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hipertalia może powodować ciężkie, czasami kończące się zgonem arytmie. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyjny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5 GHL). **Związane z indapamidem:** **Równowaga wodno-elektrolitowa:** Stężenie sodu: Przed rozpoczęciem leczenia, należy oznaczyć stężenie sodu w osoczu, a następnie regularnie je kontrolować. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z morską wzdymką (patrz punkty 4.8 i 4.9 GHL). Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu. Hiponatremia z towarzyszącą hipowolemią mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Współistniejąca utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej, kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częstotliwość i nasilenie tego działania nie są znaczące. **Stężenie potasu:** Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z białymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do białych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonego stężenia potasu (< 3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezaleone od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków; pacjenci z morską wzdymką w obręzkami i wodoburzeniem, pacjenci z chorobą naczyniową wieńcową i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Pacjenci, u których występuje wydłużony odcinek QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wtórne, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predisponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie torsades de pointes, które mogą prowadzić do zgonu. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczenie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wykonać niedobór. **Stężenie wapnia:** Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem poziomu przytarczyc. **Stężenie glukozy we krwi:** Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu. **Własność moczopędna:** U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny towarzyszącej. **Czynność nerek i leki moczopędne:** Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze niż około 25 mg/l, tj. 220 μmol/l w dorosłym). W przypadku osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta według wzoru Cockcrofta: $Cl_{cr} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu, przy czym: wiek wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w μmol/l}$. Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; dla kobiet należy go dostosować, mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85. Hipowolemia występuje z utratą sodu i wody spowodowana przez lek moczopędny na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ia przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek. **Sportowcy:** Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antidopingowego. **Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a twarďową, osłabienie i zmniejszenie siły mięśniowej i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania:** Lekli zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcje idiosyncrasyk wywołujące nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a twarďową z ograniczeniem pola widzenia, ostrej, przemijającej krótkowzroczności; ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub bólu oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekowej. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu leku. Jeśli ciśnienie wzrosło, należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, należy zwiększyć nawodnienie i leczenie farmakologiczne lub operacyjne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania mogą obejmować uczulenie na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie. **Substancje pomocnicze:** **Laktaza:** Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu. **Sól:** Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteronu, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 6% pacjentów leczonych peryndoprylem i indapamidem. Najczęstsze obserwowane działania niepożądane to: dny przytarczyc; zawroty głowy, ból głowy, parostępa, zaburzenia odczuwania smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszu, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, zmęczenie, osłabienie, dła indapamidu: reakcje nadwrażliwości, głównie dermatologiczne, u osób podatnych na reakcje alergiczne i astmatyczne oraz wysypki plamkowo-grudkowe. **Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli:** Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowane następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstotliwości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); nieczęsto (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstotliwość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Barczo rzadko	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	–
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	Barczo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	–	Barczo rzadko
	Pancytopenia	Barczo rzadko	–
	Leukopenia	Barczo rzadko	Barczo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–
	Niedokrwistość hemolityczna	Barczo rzadko	Barczo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	Barczo rzadko
	Nadwrażliwość (reakcje, głównie dermatologiczne, u osób podatnych na reakcje alergiczne i astmatyczne)	–	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiperkalemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	–
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkalcemia	–	Barczo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często	–
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	–
	Depresja	Niezbyt często	–
	Splątanie	Barczo rzadko	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	–
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezja	Często	Rzadko
	Zaburzenia smaku	Często	–
	Senność	Niezbyt często*	–
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4 ChPL)	–	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana
	Nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką; ostra krótkowzroczność; ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.4 ChPL)	–	Nieznana
	Niewyraźne widzenie	–	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	–
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	–
	Tachykardia	Niezbyt często*	–
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Barczo rzadko	Barczo rzadko
	Zawal serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–
Zaburzenia naczyniowe	Częstokurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Nieznana
	Niedociśnienie i objawy związane z niedociśnieniem (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	Barczo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	–
	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Objaw Raynauda	Nieznana	–
	Kaszel (patrz punkt 4.4 ChPL)	Często	–
	Duszność	Często	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	–
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Barczo rzadko	–
	Ból brzucha	Często	–
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	–
	Niestrawność	Często	–
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie trzustki	Barczo rzadko	Barczo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	Nieznana
	Zaburzenie czynności wątroby	–	Barczo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Perynydopryl	Indapamid
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	–
	Wysypka	Często	–
	Wysypka plamkowo-grudkowa	–	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niebył często	Barczo rzadko
	Obrzęk naczyńioruchowy (patrz punkt 4.4 ChPL)	Niebył często	Barczo rzadko
	Plamica	–	Niebył często
	Nadmierne pocenie się	Niebył często	–
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niebył często*	Niezmana
	Pemfigoid	Niebył często*	–
	Rumień wielopostaciowy	Barczo rzadko	–
	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	–	Barczo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Barczo rzadko
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Niezmana
	Możliwe nasilenie występującego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	–	Niezmana
	Ból stawów	Niebył często*	–
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ból mięśni	Niebył często*	–
	Oslabienie mięśni	–	Niezmana
	Rabdomioliza	–	Niezmana
	Niewydolność nerek	Niebył często	–
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Barczo rzadko
	Bezmoc lub skąpomocz	Rzadko	–
	Zaburzenia erekcji	Niebył często	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	–
	Ból w klatce piersiowej	Niebył często*	–
	Złe samopoczucie	Niebył często*	–
	Obrzęk obwodowy	Niebył często*	–
	Gośćczka	Niebył często*	–
Badania diagnostyczne	Zmęczenie	–	Rzadko
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niebył często*	–
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niebył często*	–
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	–
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezmana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4 ChPL)	Barczo rzadko	–
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	–	Niezmana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	–	Niezmana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL)	–	Niezmana
	Upadki	Niebył często*	–

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: smz.edzwio.gov.pl. **Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Ieva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emili Piłater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 23764. Wydane przez Prezesa URPLWMI/PB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZŁEWCIEWY ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 23.04.2022 r. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Cena detaliczna:** Indix Combi, tabl. powł., 10 mg + 2,5 mg × 30 szt. – 26, 18 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobory we wskazaniu:** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, naddziśnienie tężnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL, poziom odpłatności: ryczałt – 21,41 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobory po ukończeniu 65. roku życia.** (Objawienie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykonania refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych n 1 lipca 2024 r.). Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane; Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg lerkaniidyny chlorowodoru, co odpowiada 9,4 mg lerkaniidyny. Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane: Jedna tabletki powlekana zawiera 20 mg lerkaniidyny chlorowodoru, co odpowiada 18,8 mg lerkaniidyny. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane zawiera 30 mg laktazy jednowodnej. Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane zawiera 60 mg laktazy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** tabletki powlekane. Lecalpin, 10 mg, tabletki powlekane: Żółte, okrągłe, dwunypukle tabletki powlekane o średnicy 6,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie. Lecalpin, 20 mg, tabletki powlekane: Różowe, okrągłe, dwunypukle tabletki powlekane o średnicy 8,5 mm, z linią podziału po jednej stronie i oznaczeniem „L” po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkach ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Lecalpin jest wskazany w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samostnego. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Droga podania: podanie doustne. Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. Dawka może zostać zwiększona do 20 mg w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawki należy zwiększać stopniowo, ponieważ maksymalne działanie może wystąpić w ciągu 2 tygodni. U pacjentów, u których podczas stosowania jednego leku przeciwnadciśnieniowego odnieśli nie jest wystarczająco kontrolowane, korzystne może okazać się dodatkowe podawanie lerkaniidyny, oprócz beta-adrenolityku, leku moczopędnego (hydrochlorotiazyd) lub inhibitora konwertyazy angiotensyny. Ponieważ krzywa zależności reakcji od dawki jest stroma i osiąga stałą w zakresie dawek 20-30 mg, jest mało prawdopodobne, że skuteczność będzie większa podczas stosowania większych dawek; może zwiększyć się natomiast ryzyko wystąpienia

działani niepożądaných. *Osoby w podeszłym wieku:* Choć dane z badań farmakokinetycznych i doświadczenie kliniczne sugerują, że nie ma potrzeby dostosowania dawki dobowej, należy zachować szczególną ostrożność podczas rozpoczynania leczenia pacjentów w podeszłym wieku. *Decei i młodzie:* Z powodu braku doświadczeń klinicznych nie zaleca się stosowania lekanidypiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Choć zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany przez te grupy pacjentów, to w przypadku zwiększania dawki do 20 mg należy zachować ostrożność. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki. Nie należy stosować lekanidypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (kłębski kreatyniny < 30 ml/min). **Sposób podawania:** Tabletki należy przyjmować z niewielką ilością wody, co najmniej 15 minut przed posiłkiem. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadciśnienie na substancję czynną, na którąkolwiek dyhidropyridynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca. Nieleczona zastoinowa niewydolność serca. Niestabilna dusznica bolesna. Pierwszy migotanie po przebytym zawale serca. Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5 ChPL), cyklosporyny (patrz punkt 4.5 ChPL), soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5 ChPL). Okres ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). U kobiet w okresie rozrodczym, jeśli nie jest stosowana skuteczna antykoncepcja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: *Zespół chorego węta zatokowego:* Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania lekanidypiny u pacjentów z zespołem chorego węta zatokowego (jeśli pacjent nie ma wszczepionego stimulatora serca). Choćby kontrolowane badania dotyczące hemodynamiki nie wykazały wpływu na czynności lewej komory serca, zaleca się ostrożność także u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Sugeruje się, że niektóre krótko działające dihidropyridyny mogą wpływać na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą niedokrwienia serca. Pomimo tego, że lekanidypina jest lekiem długodziałającym, u tych pacjentów zalecana jest ostrożność. *Dusznica bolesna:* Niektóre dihidropyridyny mogą rzadko prowadzić do bólu w okolicy przedsercowej lub obszarowo bolesnej. Bardzo rzadko u pacjentów z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną może wystąpić zwiększona częstość, wydłużony czas trwania lub nasilenie napadów. W pojedynczych przypadkach obserwowano zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8 ChPL). *Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby:* Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Choćby zwykle zalecany schemat dawkowania może być tolerowany przez te grupy pacjentów, to podczas zwiększania dawki do 20 mg należy zachować ostrożność. Działanie przeciwnadciśnieniowe może być nasilone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy w tym przypadku rozważyć dostosowanie dawki. Nie należy stosować lekanidypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (kłębski kreatyniny < 30 ml/min). Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, rozszerzających naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5 ChPL). *Induktory CYP3A4:* Induktory CYP3A4, takie jak leki przeciwdrożdżakowe (np. fenytoina, karbamazepina) i ryfamycyna, mogą zmniejszać stężenie lekanidypiny w osoczu i dlatego skuteczność lekanidypiny może być mniejsza niż oczekiwana (patrz punkt 4.5 ChPL). *Substancje pomocnicze:* *Laktaza jednowodna:* Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyzy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania galaktyzy-galaktozy. *Sód:* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Następujące działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i w wprowadzeniu leku do obrotu. Określenie częstości: bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10000$, niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Zaburzenia układu immunologicznego:* Bardzo rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia psychiczne:* Rzadko: senność. *Zaburzenia układu nerwowego:* Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy. *Zaburzenia serca:* Niezbyt często: tachykardia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe. Rzadko: dusznica bolesna. Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej, zawał serca, niedociśnienie. Niektóre dihidropyridyny mogą rzadko powodować ból okolicy przedsercowej lub dusznicze bolesne, zwłaszcza zważywszy, że dawka z pacjentów z uprzednio istniejącą dusznicą bolesną może wystąpić zwiększona częstość, wydłużony czas trwania lub nasilenie napadów. *Zaburzenia naczyniowe:* Niezbyt często: nagłe zacieśnienie, zwłaszcza tętno, zaburzenia żołądka i jelic. *Rzadko:* niestrawność, biegunka, ból brzucha, wymioty. Bardzo rzadko: przerosł drążek. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Rzadko: wysypka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne:* Rzadko: ból mięśni. *Zaburzenia nerki i dróg moczowych:* Rzadko: wielomocz. Bardzo rzadko: częste oddawanie moczu. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Rzadko: osłabienie, zmęczenie. *Badania diagnostyczne:* Bardzo rzadko: odwracalne zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych. *Lekaniidypina nie wykazuje niekorzystnego wpływu na stężenie glukozy lub stężenie lipidów w surowicy krwi. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 307, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Activis Group PTC ehf, Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 10. no. 16619, 20. no. 16620, wydane przez Prezesa URP/WMIiP. Kategoria dostępności RP – produkt wydawany z przepisu leku. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 25.05.2023. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.*

Nazwa produktu leczniczego: Metformax 500, 500 mg tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletkę zawiera 500 mg *Metformini hydrochloridum* (metforminy chlorowodoru). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. **Szczegółowe dane kliniczne:** **Wskazania do stosowania:** Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax 500 stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi dostępnymi lekami przeciwcukrowymi lub insuliną. Metformax 500 stosuje się w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrowcowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax 500 stosuje się w leczeniu zespołu policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosli: z prawidłową tolerancją nerkową (GFR ≥ 90 ml/min): Monoterapię i leczenie skojarzone z innymi dostępnymi lekami przeciwcukrowymi: Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletkę) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku. Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przedwzroście pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę. Jeśli jest planowana zmiana innego dostępnego leku przeciwcukrowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podobnej powyżej. Leczenie skojarzone z insuliną: Produkt leczniczy Metformax 500 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metformax stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg (1 tabletkę) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawki insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Zaburzenia czynności nerek: Właściwość: GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dużego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy ocenić częściej, np. co 3-6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe odczytanie
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej.
30-44	1000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Pacjenci w podeszłym wieku: Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawki metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrowcowy) W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrowcowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletkę) 2 razy na dobę. Zespół policystycznych jajników (ang. PCOS): Zwykła dawka wynosi 500 mg (1 tabletkę) leku Metformax 500 2 lub 3 razy na dobę lub 850 mg (1 tabletkę leku Metformax 850) dwa razy na dobę. Droga podania: Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na metforminy chlorowodoru lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostre stany z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczynowy podanie środków kontrastowych zawierających jony. Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkankę, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs. Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm. Karmienie piersią. Kądy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa). Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** kwasica mleczanowa: kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecać się zwrócenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, złe kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedożywieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. Rozpoznanie: Pacjentów (i lub ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych

w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczańców w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej stosunku mleczańców do pirogronianów. Czynność nerek: Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie wystąpienia stanów wpływających na czynność nerek. Stosowanie środków kontrastowych zawierających jod: Donacynowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkami kontrastowymi, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Zabiegi chirurgiczne: Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podopiecznym i w znieczuleniu miejscowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego od dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. Inne ostrzeżenia: Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwąglą wątroby i z ograniczoną podażą kalorii. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy. **Działania niepożądane:** W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić między innymi wymienione działania niepożądane. Częstość wystąpienia działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często (> 1/10); często (> 1/100; < 1/10); niezbyt często (> 1/1000; < 1/100); rzadko (> 1/10 000; < 1/1000); bardzo rzadko: (< 1/10 000, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznaną (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa. Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej objawy u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną. Zaburzenia układu nerwowego: Często: zaburzenia smaku. Zaburzenia zdolności jelit: Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy z 2-3 łąkami na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku w stosunku przewodu pokarmowego. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko: reakcje skórne, takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiojnych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndr@uprl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr R/1263. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, fax: +48 22 345 93 01. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza – Rp. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Cena detaliczna:** Metformax 500, tabl., 500 mg × 30 szt.; Metformax 500, tabl., 500 mg × 60 szt. – 10,54 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** cukrzyca, zespoły insulinoporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; poziom oddzielny: ryczałt – Metformax 500, tabl., 500 mg × 30 szt. – 4,52 zł; Metformax 500, tabl., 500 mg × 60 szt. – 5,36 zł; nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi; poziom oddzielności: 30% – Metformax 500, tabl., 500 mg × 30 szt. – 2,69 zł; Metformax 500, tabl., 500 mg × 60 szt. – 4,58 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy do ukończenia 18. roku życia. Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.). Na podstawie CHPL z dnia 4.07.2017 r.

Nazwa produktu leczniczego: Metformax 850, 850 mg, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletką zawiera 850 mg *Metforminy hydrochloridu* (metforminy chlorowodoru). **Postać farmaceutyczna:** tabletki. **Szczegółowe dane kliniczne:** **Wskazania do stosowania:** Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax 850 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. Metformax 850 stosuje się w leczeniu zespołu polycystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosli z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 ml/min): Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi: Zaczynaj dawkę początkową wynoszą 850 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletkę) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku. Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę. Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podanej powyżej. Leczenie skojarzone z insuliną: Produkt leczniczy Metformax 850 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym u osób uzyskujących lepszą kontrolę stężenia glukozy we krwi. Metforminę stosuje się zwykle w dawce początkowej 850 mg (1 tabletkę) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Zaburzenie czynności nerek: Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej.
30-44	1000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Pacjent w podeszłym wieku: Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek. Stan przedcukrzycowy (metformina w monoterapii): Zaczynaj dawkę docelowo stosując 850 mg metforminy (1 tabletkę) 2 razy na dobę podczas posiłku lub po posiłku. Na rynku istnieje produkt o mocy umożliwiającą właściwe dostosowanie dawki (Metformax 500). Lekarz ustala, czy terapię należy kontynuować na podstawie regularnej oceny poziomu glikemii oraz współistniejących czynników ryzyka. Zespół polycystycznych jajników (ang. PCOS): Zwykle dawka wynosi 500 mg (1 tabletkę leku Metformax 500) trzy razy na dobę 850 mg (1 tabletkę leku Metformax 850) dwa razy na dobę. Droga podania: Podanie doustne. **Przedwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donacynowe podanie środków kontrastowych zawierających jod. Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs. Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm. Karmienie piersią. Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, azotkowa kwasica ketonowa). Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** kwasica mleczanowa: kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrych pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to: nadmiernie spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, że kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedożywieniem, jak również jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. Rozpoznanie: Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia poprzedzających objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczańców w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczańców do pirogronianów. Czynność nerek: Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie wystąpienia stanów wpływających na czynność nerek. Stosowanie środków kontrastowych zawierających jod: Donacynowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkami kontrastowymi, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Zabiegi chirurgiczne: Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podopiecznym i w znieczuleniu miejscowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po

48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. Inne ostrzeżenia: Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy. **Działania niepożądane:** W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1000$, < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\,000$, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa. Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂, zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takielu u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną. Zaburzenia układu nerwowego: Często: zaburzenia smaku. Zaburzenia zębada i jęłit: Bardzo często: zaburzenia zębadaokóło-jęłitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niejednokrotnie występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dzień w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko: reakcje skórne takie, jak rumień, świąd skóry, pokrzywka. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emili Piater 53, 00-113 Warszawa. **Można pozwozenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr 4507. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Omaszewska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00. **Kategoria dostępności:** Lek wydany z przepisu lekarza – Rp. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Cena detaliczna:** Metformin 850, tabl., 850 mg \times 30 szt. – 7,93 zł; Metformin 850, tabl., 850 mg \times 60 szt. – 14,95 zł; Metformin 850, tabl., 850 mg \times 90 szt. – 21,76 zł. **Wysokość dopłaty wdrożeniowej we wdrażaniu:** Metformin 850, tablety, 850 mg \times 90 szt. – 5,39 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy do ukończenia 18. roku życia. Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych szczególnego przeznaczenia zwiennego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. i na podstawie ChPL z dnia 4.07.2017 r.

Nazwa produktu leczniczego: Metformin 1000, 1000 mg, tabletki powłokane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powłokana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 780 mg metforminy. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powłokane. Biała, owalna tabletki, z linią dzielącą i wytłoczonym napisem „93/3” po jednej stronie i „72/14” po drugiej stronie. Lina dzieliącą stylizację do przedłanania tabletki w celu ułatwienia połknięcia i nie dzieli tabletki na dwie równe dawki. **Szczegółowe dane kliniczne: Zastosowanie:** Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą przestrzegania diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. U dorosłych metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi dawkami leków przeciwcukrzycowymi lub z insulną. U dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insulną. U pacjentów z cukrzycą typu 2 nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu dietą, wykazano zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorodzi z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min): Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: Zaczynając dawkę początkową wynosi 1 tabletkę o mocy 500 lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłkach. Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. U pacjentów przyjmujących większą dawkę (2 lub 3 g na dobę) można zamienić 2 tabletki 500 mg metforminy chlorowodoru na jedną tabletkę 1000 mg metforminy chlorowodoru. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 3 g na dobę. Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego preparatu przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie innego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej powyżej. Leczenie skojarzone z insulną: Metformina i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metformina podawana jest w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej, wynoszącej jedną tabletkę 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru 2-3 razy na dobę, a dawka insuliny jest dobrana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. Zaburzenie czynności nerek: Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

GFR ml/min	Gałkowitzka maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)	Dodatkowe okoliczności
60-89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej.
30-44	1000 mg	Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
<30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Pacjenci w podeszłym wieku: Z powodu możliwości wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy dostosować dawkę produktu leczniczego metforminy na podstawie czynności nerek. Konieczna jest systematyczna ocena czynności nerek. Dzieci oraz młodzież: Monoterapia i leczenie skojarzone z insulną: Metformina może być stosowana u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz młodzieży. Zaczynając stosowaną dawkę początkową metforminy chlorowodoru wynosi jedną tabletkę 500 mg lub 850 mg na dobę w trakcie posiłków lub po posiłkach. Po 10 do 15 dniach dawka powinna być dostosowana na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę, przyjęta w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dose podania: Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostra lub potencjalnie zagrożona niewydolność czynności nerek, takie jak odwodnienie, ciężkie zakrzepnięcie, wstrząs. Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipokscję tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs. Niewydolność wątroby i ostre zrudnienie alkoholami. Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa). Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30ml/min). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące zastosowania:** Kwasica mleczanowa: Kwasica mleczanowa, bardzo rzadko ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrej pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub psychicznych. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały wyłącznie u osób z czynną i znaczącą niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez ocenę innych współistniejących czynników ryzyka, takich jak: źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, przedłużone głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i wszystkie inne stany poprzedzające z hipokscją. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmieszana podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecać się zwrócenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopłonne lub NLPZ). Inni czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to: nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedożywieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. Rozpoznanie: Pacjentów (i) lub ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności, kwasicy, bólu brzucha, skurczów w mięśniach, atemii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pinogranionów. Czynność nerek: Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów (GFR < 30 ml/min) w których tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek. Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. podczas stosowania terapii przeciwnadciśnieniowej, terapii preparatami moczopłonnymi lub rozpoczynania terapii nesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Podawanie środków kontrastowych zawierających jod: Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowić jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. Zabiegi chirurgiczne: Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podajejczywnym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. Inne środki ostrożności: Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy. Sama metformina nie powoduje hipokalcemii, ale zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego z insulną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonyloamocynki lub meglitinidami). Dzieci i młodzież: Przed rozpoczęciem leczenia metforminą należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. W trwającym rok kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykryto wpływu metforminy

na wzrost i dojrzewanie płciowe, chociaż brak jest długoterminowych danych dotyczących tej szczególnej grupy pacjentów. Dlatego też zaleca się ostrożną obserwację wpływu metforminy na te parametry u dzieci leczonych metforminą, zwłaszcza u dzieci przed okresem dojrzewania. Dzieci w wieku od 10 do 12 lat. Do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży włączono tylko 15 pacjentów w wieku od 10 do 12 lat. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa w grupie starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególnie ostrożne stosowanie metforminy u dzieci w wieku od 10 do 12 lat. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Po rozpoczęciu leczenia do najczęstszych działań niepożądanych należą: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które występują samodzielnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest stosowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych i powolne zwiększanie dawki. Lista działań niepożądanych: Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie leczenia metforminą. Częstość występowania działań niepożądanych jest zdefiniowana następująco: 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 ($< 1/10000$); niemożliwa (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie z zmniejszającym nasileniem. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa. Podczas długoterminowego stosowania metforminy opisano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂, ze zmniejszeniem stężenia w surowicy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów w występującej niedokrwistości megaloblastycznej. Zaburzenia układu nerwowego: Często: Zaburzenia smaku. Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te zaburzenia występują najczęściej na początku leczenia i ustępują samodzielnie w większości przypadków. Aby zapobiec tym objawom, zalecane jest podawanie metforminy w 2 lub 3 dawkach dobowych w czasie lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję żołądkowo-jelitową. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po przerwie w leczeniu metforminą. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko: reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka. Dzieci i młodziecy: Z danych opublikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu i kontrolowanych badań klinicznych wynika, że w ograniczonej populacji pacjentów w wieku od 10 do 16 lat leczonych przez 1 rok występowały podobne działania niepożądane i o podobnym nasileniu jak w grupie dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiofitycznych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urp.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska. **Numer/-y pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr 129390. **Informacja:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmiana 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza – Rp. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Gena detaliczna:** Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 30 szt. – 8,67 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 60 szt. – 16,16 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 90 szt. – 23,63 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 120 szt. – 29,80 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** koszty, wyższe niż insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; poziom odpłatności: ryczał – Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 30 szt. – 4,08 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 60 szt. – 3,79 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 90 szt. – 5,07 zł; Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg \times 120 szt. – 6,40 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy do ukończenia 18. roku życia.** **Leczenie bezpłatne dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Objawienie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.). Na podstawie CHPL z 06.2021 r.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Metformax Kombi, 50 mg + 850 mg, tabletki powłokane. Metformax Kombi, 50 mg + 1000 mg, tabletki powłokane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** Metformax Kombi, 50 mg + 850 mg, tabletki powłokane: Każda tabletką zawiera sytagliptynę chlorowodorek jedynodowcy, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru. *Substancja pomocnicza o znanym działaniu:* Każda tabletką zawiera 13,02 mg laktozy jedynodowcy. **Metformax Kombi, 50 mg + 1000 mg, tabletki powłokane:** Każda tabletką zawiera sytagliptynę chlorowodorek jedynodowcy, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki tabletki. **Metformax Kombi, 50 mg + 850 mg** to różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powłokane o wymiarach około 20,5 mm \times 9,5 mm, z wytłoczeniem „S477” po jednej stronie. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: Metformax Kombi wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów z cukrzycą sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Metformax Kombi wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilmoleszka. W leczeniu potrojmie skojarzonym, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilmoleszka. Metformax Kombi jest wskazany w leczeniu potrojmie skojarzonym z agonistą receptora aktywnego wrodzonego proliferatoru peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ . Metformax Kombi jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrojmie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Metformax Kombi należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 1000 mg sytagliptyny. *Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 ml/min):* Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalnie tolerowane dawki metforminy w monoterapii: U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowaną już dawki metforminy. Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sytagliptynę i metforminę: W przypadku pacjenta przyjmującego jednocześnie sytagliptynę i metforminę Metformax Kombi powinien być włączony do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sytagliptyny i metforminy. Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilmoleszka: Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Metformax Kombi w skojarzeniu z pochodną sulfonilmoleszka może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilmoleszka w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4 CHPL). Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ : Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliny i maksymalną tolerowaną dawką metforminy: Dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sytagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Metformax Kombi w skojarzeniu z insulinią może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4 CHPL). Dla różnych dawek metforminy Metformax Kombi jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sytagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru. Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dawkę i odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia. *Specjalne populacje: Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesiewania kłębuszkowego [ang. GFR] ≥ 60 ml/min). Wartość GFR należy znać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2 lub 3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynności nerek (zwykle zwiększy ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4 CHPL)). Jeśli produkt leczniczy Metformax Kombi o odpowiedniej mocy jest niedostępny, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Sytagliptyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie wolno stosować produktu leczniczego Metformax Kombi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 CHPL). **Pacjenci w podeszłym wieku:** Ponieważ metformina i sytagliptyna są wydalane przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Metformax Kombi u starszych pacjentów. Pomocniczo w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4 CHPL). **Dzieci i młodziecy:** Produktu leczniczego Metformax Kombi nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 CHPL. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Metformax Kombi u dzieci w wieku poniżej 10 lat. **Sposób podawania:** Metformax Kombi należy przyjmować dwa razy na dobę podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony

przewodu pokarmowego związanych z przyjmowaniem metforminy. **4.3 Przedwskazania:** Metform Combi przeciwwskazany jest u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL); każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa); cukrzycowym stanem przedziabkowym; ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4 ChPL); ostrymi stanami mogący zmniejszać czynność nerek, jak na przykład: odwodnienie, ciężkie zakależenie, wstrząs, donacyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4 ChPL); ostłą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs, zaburzeniami czynności wątroby; ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem; karmiących piersią. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Ogólne:** Nie należy stosować produktu leczniczego Metform Combi u pacjentów z cukrzycą typu 1 nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. **Ostre zapalenie trzustki:** Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sytagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano wystąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Metform Combi oraz inne potencjalnie budzące wątpliwość produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Metform Combi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. **Kwasica mleczanowa:** Kwasica mleczanowa, rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecać się zwrócić się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwdmianowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, że kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5 ChPL). Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanym objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Oddychania od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów. **Czynność nerek:** Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2 ChPL). Produkt leczniczy Metform Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3 ChPL). **Hipoglikemia:** U pacjentów przyjmujących Metform Combi w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny. **Reakcje nadwrażliwości:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczyńioruchowy oraz zszuszczenie choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sytagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metform Combi, odcenić, czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8 ChPL). **Pemfigoid pęcherzowy:** W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metform Combi. **Zabieg chirurgiczny:** Podawanie produktu leczniczego Metform Combi musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podjąciynowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego od niepojawiającej się ponownie oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. **Podawanie środków kontrastowych zawierających jod:** Donacyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkami kontrastowymi, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metform Combi przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Metform Combi pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.5 ChPL). **Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2:** Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyównana w wyniku stosowania produktu leczniczego Metform Combi, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niespisywane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować stężenie elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze. **Metform Combi zawiera sól:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Metform Combi, 50 mg + 850 mg zawiera laktozę:** Tabletki powlekane 50 mg + 850 mg zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyzy, brakiem laktazy lub zespołem gwałtownego wchłaniania glukozy-galaktozy. **4.8 Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego zawierającego sytagliptynę i metforminę w tabletkach, jednak wykazano biorównowalność referencyjnego produktu leczniczego zawierającego sytagliptynę i metforminę z podawaniem sytagliptyny jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2 ChPL). Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%). **Sytagliptyna i metformina: Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym:** Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstość występowania określono jako występujące: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10000) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ¹	Częstość nieznaną
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia ²	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Senność	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Śródmiąższowa choroba płuc ⁴	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Niezbyt często
Nudności	Często
Wzdęcia	Często
Zaparcia	Niezbyt często
Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
Wymioty	Często
Ostre zapalenie trzustki ^{3,5}	Częstość nieznaną
Martwicze i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ⁴	Częstość nieznaną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Świąd*	Niezbyt często
Objręzek naczyńioruchowy*	Częstość nieziana
Wysypka**	Częstość nieziana
Pokrzywka**	Częstość nieziana
Zapalenie naczyń skóry*	Częstość nieziana
Złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona*	Częstość nieziana
Pełnflojid pecherzowy*	Częstość nieziana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle stawów*	Częstość nieziana
Bóle mięśni*	Częstość nieziana
Ból kończyn	Częstość nieziana
Ból pleców*	Częstość nieziana
Artropatia*	Częstość nieziana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia czynności nerek*	Częstość nieziana
Ostra niewydolność nerek*	Częstość nieziana

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. ¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS* poniżej. *Opis wybranych działań niepożądanych:* Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytyglipiny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytyglipiny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliny), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonylomocznika), objręki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchota w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliny). Sytyglipiny: W badaniach dotyczących porównania sytyglipiny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę z placebo do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy. U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, tym zakazania górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sytyglipiną niż w grupie kontrolnej). Metformina: Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy. *Dzieci i młodzieży:* W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem referencyjnego produktu leczniczego zawierającego sytyglipinę i metforminę u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących insuliny podstawowe stosowanie sytyglipiny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS:* Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) oceniającego wpływ sytyglipiny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sytyglipiną w dawce 100 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła $\geq 30 < 50$ ml/min/1,73 m² oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *CV, Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytyglipinę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stawali insuliny i (lub) sulfonylomoczniki, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytyglipiną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stawali insuliny i (lub) sulfonylomoczniki, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytyglipiną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objętych potwierdzających przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sytyglipiną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:* Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edzwroie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emili Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numar pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Metformax Comb, 50 mg + 850 mg nr pozwolenia 27068, Metformax Comb, 50 mg + 1000 mg nr pozwolenia 27069 – wydane przez Prezesa URP/LWMiFp. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 12.05.2022 r. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl. **Cena detaliczna:** Metformax Comb, tabl. powł., 50 + 1000 mg \times 60 set. – 49,90 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** w dostatej terapii, w skojarzeniu z metforminą; cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA_{1c} > 7% (przez co najmniej 3 miesiące); poziom odpłatności: 30% – 27,98 zł. **Leć bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Metformax SR Comb, 50 mg + 500 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Metformax SR Comb, 50 mg + 1000 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Metformax SR Comb, 100 mg + 1000 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Metformax SR Comb, 50 mg + 500 mg: Każda tabletkta zawiera sytyglipiny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytyglipiny oraz 500 mg metforminy chlorowodoru. Metformax SR Comb, 50 mg + 1000 mg: Każda tabletkta zawiera sytyglipiny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytyglipiny oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru. Metformax SR Comb, 100 mg + 1000 mg: Każda tabletkta zawiera sytyglipiny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 100 mg sytyglipiny oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAC FARMACEUTYCZNA:** tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki). Metformax SR Comb, 50 mg + 500 mg: Pomarańczowe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 17,2 mm \times 8,4 mm. Metformax SR Comb, 50 mg + 1000 mg: Białe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „50” po jednej stronie i „1000” po drugiej stronie, o wymiarach 22,2 mm \times 10,8 mm. Metformax SR Comb, 100 mg + 1000 mg: Pomarańczowe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „100” po jednej stronie i „1000” po drugiej stronie, o wymiarach 22,2 mm \times 10,8 mm. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: Metformax SR Comb wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów z glikemią wyższą niż u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Metformax SR Comb jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferator peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ . Metformax SR Comb jest także wskazany do stosowania, jako leć uzupełniający działanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomonoczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi i u ćwiczeniami fizycznymi i u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Metformax SR Comb należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sytyglipiny oraz

2000 mg metforminy. Dawka początkowa u pacjentów już leczonych metforminą powinna zapewnić dostarczenie sytyglityny w dawce 100 mg oraz metforminy w już stosowanej dawce raz na dobę. Pacjenci przyjmujący dawkę dawki metforminy w postaci o natchymistowym uwalnianiu podawaną dwa razy na dobę mogą zostać przestawieni na Metformax SR Combi stosowany raz na dobę w tej samej całkowitej dawce dobowej metforminy. Produkt leczniczy Metformax SR Combi, 100 mg + 1000 mg stosowany raz na dobę jest przeznaczony dla pacjentów leczonych już dawką dawki 1000 mg metforminy w postaci tabletek (o przedłużonym lub natchymistowym uwalnianiu). Produkt leczniczy Metformax SR Combi, 50 mg + 1000 mg (dwie tabletki raz na dobę) jest przeznaczony do leczenia potrzynującego u pacjentów już otrzymujących dawkę 2000 mg metforminy w postaci tabletek (o przedłużonym lub natchymistowym uwalnianiu). Pacjentom otrzymującym metforminę chlorowodorek (o przedłużonym lub natchymistowym uwalnianiu) w dawce 1500 mg na dobę można zaproponować zmianę leczenia na jedną tabletkę produktu leczniczego Metformax SR Combi, 50 mg + 500 mg oraz jedną tabletkę produktu leczniczego Metformax SR Combi, 50 mg + 1000 mg przyjmowane jednocześnie. Nie zaleca się zmiany leczenia na produkt leczniczy Metformax SR Combi u pacjentów otrzymujących metforminę chlorowodorek w dawce powyżej 2000 mg na dobę. U pacjentów, którzy nie tolerują produktu leczniczego Metformax SR Combi, 50 mg + 1000 mg stosowanego jako dwie tabletki raz na dobę należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Metformax SR Combi, 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę, obie dawki przyjmowane z posiłkiem. **Dorośli z przedłużoną czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min):** Pacjenci z niedostatecznie wyrażoną glikemią, stosujący maksymalnie tolerowane dawki metforminy w monoterapii. U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrażoną podczas stosowania metforminy w monoterapii zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewnić dostarczenie 100 mg sytyglityny raz na dobę oraz przyjmowanej już dawki metforminy. **Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sytyglitynę i metforminę:** W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sytyglitynę i metforminę Metformax SR Combi powinien być włączony do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanej już dawce sytyglityny i metforminy. **Pacjenci z niedostatecznie wyrażoną glikemią podczas skrajowego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfoniloczniaka:** Dawka powinna zapewnić dostarczenie 100 mg sytyglityny raz na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Metformax SR Combi w skojarzeniu z pochodną sulfoniloczniaka może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfoniloczniaka w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4 CHPL). **Pacjenci z niedostatecznie wyrażoną glikemią podczas skrajowego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ :** Dawka powinna zapewnić dostarczenie 100 mg sytyglityny raz na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. **Pacjenci z niedostatecznie wyrażoną glikemią podczas skrajowego leczenia insuliny i maksymalną tolerowaną dawką metforminy:** Dawka powinna zapewnić dostarczenie 100 mg sytyglityny raz na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu Metformax SR Combi w skojarzeniu z insulinią może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4 CHPL). Dla różnych dawek metforminy dostępny jest produkt leczniczy Metformax SR Combi o mocy 50 mg sytyglityny oraz 500 mg metforminy chlorowodoru, 50 mg sytyglityny oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru lub 100 mg sytyglityny oraz 1000 mg metforminy chlorowodoru. Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia. **Specjalne grupy pacjentów: Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (wspólnym przeciętnym kądem klubkowym co najmniej 60 ml/min). Wartość GFR należy ocenić przez rozpoznanie leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów z zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy ocenić częściej, np. co 3-6 miesięcy. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4 CHPL). Jeśli produkt leczniczy Metformax SR Combi o odpowiedniej mocy jest niedostępny, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina (o przedłużonym uwalnianiu)	Sytyglityna
68-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie stosować produktu leczniczego Metformax SR Combi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 CHPL). **Pacjenci w podeszłym wieku:** Ponieważ metformina i sytyglityna są wydalone przez nerki, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Metformax SR Combi u starszych pacjentów. Pomocno w zapobieganiu związanej z przyjmowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, konieczne jest monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4 CHPL). **Dieta i młodość:** Produktu leczniczego Metformax SR Combi nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 CHPL. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego sytyglitynę i metforminę u dzieci w wieku poniżej 10 lat. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Tabletki należy łykać w całości, popijając szklanką wody. Nie żuć. Metformax SR Combi należy przyjmować podczas posiłku w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego związanych z przyjmowaniem metforminy. **4.3 Przedwskazania:** Metformax SR Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwadliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL (patrz punkt 4.4 i 4.8 CHPL); każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa); cukrzycowym stanem przedziświadczeniowym; ciężkiej niewydolności serca (GFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4 CHPL); ostrymi stanami mogącymi zmniejszyć czynność nerek, jak na przykład: odwodnienie, ciężkie zakażenie, zaburzenia, donacjonowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4 CHPL); ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, tak jak: niewydolność serca lub układ oddechowy, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs; zaburzeniami czynności wątroby; ostrym zatruciu alkoholowym, alkoholizmem; karmieniu piersią. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ogólnie: Nie należy stosować produktu leczniczego Metformax SR Combi u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. **Ostre palenie trzustki:** Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sytyglityny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotoczego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Metformax SR Combi oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpocząć leczenia produktem leczniczym Metformax SR Combi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. **Kwasica mleczanowa:** Kwasica mleczanowa, rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadku naglejzego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecać się zwiększenie się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby. Że kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednocześnie stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5 CHPL). Pacjenci (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicy, bólu brzucha, skurczów mięśni, asteni i hipotemii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanego objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natchymistowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie ilości anionowej i stosunku mleczanów do pirogonianów. **Kwasica mleczanowa:** Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2 CHPL). Produkt leczniczy Metformax SR Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3 CHPL). **Hipoglikemia:** U pacjentów przyjmujących Metformax SR Combi w skojarzeniu z pochodną sulfoniloczniaka lub insulinią może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfoniloczniaka lub insuliny. **Reakcje nadwrażliwości:** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytyglityną. Reakcje te obejmują anafilaksę, obrzęk naczynioruchowy oraz zsuścającą chorobę skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sytyglityną, a w przypadku kilku zgłoszeń był zgodny po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metformax SR Combi, odczekać, czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8 CHPL). **Pemfigoid pęcherzowy:** W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytyglitynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metformax SR Combi. **Zabieg chirurgiczny:** Podawanie produktu leczniczego Metformax SR Combi musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieuleniu ogólnym, podjątkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. **Podawanie środków kontrastowych zawierających jod:** Donacjonowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkami kontrastowymi, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Metformax SR Combi przed badaniami lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Metformax SR Combi pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.5 CHPL). **Zmiana stanu klinicznego pacjentów u uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2:** Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio badani wyrażoną w wyniku stosowania produktu leczniczego Metformax SR Combi, u których wystąpiła nieprawidłowa wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza nieस्पозnaczone i takie określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować stężenie elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz

w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Metformax SR Combi i zastosować odpowiednie środki zaradcze. **Metformax SR Combi zawiera sól:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Metformax SR Combi w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Metformax SR Combi z podawaniem sytagliptyny jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2 CHPL). Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%). **Sytagliptyna i metformina: Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tablicyarycznym:** Działania niepożądane podano zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dla sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafaktyczne ^{††}	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia [‡]	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Sennosc	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Śródmiąższowa choroba płuc [§]	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Niezbyt często
Nudności	Często
Wzdęcia	Często
Zaparcia	Niezbyt często
Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
Wymioty	Często
Ostre zapalenie trzustki ^{¶¶}	Częstość nieznana
Martwice i krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{†††}	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd [*]	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy ^{††}	Częstość nieznana
Wysypka ^{**}	Częstość nieznana
Pokrzywka ^{**}	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń skóry ^{**}	Częstość nieznana
Złuszczące choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^{**}	Częstość nieznana
Pełnfoidów pecherzowy [*]	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle stawów [*]	Częstość nieznana
Bóle mięśni [*]	Częstość nieznana
Ból kończyn	Częstość nieznana
Ból pleców [*]	Częstość nieznana
Artropatia [*]	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia czynności nerek [*]	Częstość nieznana
Ostra niewydolność nerek [*]	Częstość nieznana

^{*} Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. [†] Patrz punkt 4.4. [‡] Patrz Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS poniżej. [§] Opis wybranych działań niepożądanych: Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonylomocznika), obrzęki obrwowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną). [¶] Sytagliptyna: W badaniach dotyczących porównania sytagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę z placebo do odnotowanych działań niepożądanych leku należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy. U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów leczonych sytagliptyną niż w grupie kontrolnej). ^{¶¶} Metformina: Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy. ^{††} Dzieci i młodzież: W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego sytagliptynę i metforminę u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących insulinę podstawową stosowanie sytagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. ^{†††} Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS: Do badania TECOS (ang. TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) oceniałego wpływ sytagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥ 30 l < 50 ml/min/1,73 m²) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących

placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, Cardiovascular). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytyglinyne była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonylomoczniki, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytyglinyne wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insulinę i (lub) sulfonylomoczniki, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytyglinyne wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawieniami potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sytyglinyne wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwanemu monitorowaniu stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiofarym, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 30, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.zdr.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 03-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Meformax SR Comb, 50 mg + 500 mg; pozwolenie nr 27167. Meformax SR Comb, 50 mg + 1000 mg; pozwolenie nr 27168. Meformax SR Comb, 100 mg + 1000 mg; pozwolenie nr 27169. Wydane przez Prezesa URP/UMiP. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB ZCZĘSTOŚĆ ZMIANY NAZWY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 11.07.2022 r. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na www.tevamed.pl. **Chas detaliczna:** Meformax SR Comb, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50 + 1000 mg po 60 szt. – 68,54 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy we wskazaniu:** w dostępnym trybie, w skrajeniu z formacją: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA_{1c} > 7% (prez. co najmniej 3 miesiące); poziom odpłatności: 30% – 41,96 zł. **Lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy po ukończeniu 65. roku życia.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: PITAMET, 1 mg, tabletki powlekane. PITAMET, 2 mg, tabletki powlekane. PITAMET, 4 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY:** PITAMET, 1 mg, tabletki powlekane. Każda tabletką powlekaną zawiera pitawatynę w postaci soli wapnia w ilości równej 1 mg pitawatyny. PITAMET, 2 mg, tabletki powlekane. Każda tabletką powlekaną zawiera pitawatynę w postaci soli wapnia w ilości równej 2 mg pitawatyny. PITAMET, 4 mg, tabletki powlekane. Każda tabletką powlekaną zawiera pitawatynę w postaci soli wapnia, w ilości równej 4 mg pitawatyny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: PITAMET, 1 mg, tabletki powlekane: Każda tabletką powlekaną zawiera 63 mg laktazy jednorodnej. PITAMET, 2 mg, tabletki powlekane: Każda tabletką powlekaną zawiera 126 mg laktazy jednorodnej. PITAMET, 4 mg, tabletki powlekane: Każda tabletką powlekaną zawiera 252 mg laktazy jednorodnej. Pehy wykazy substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletki powlekane. PITAMET, 1 mg, tabletki powlekane: Białe, cylindryczne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, bez linii dzielącej, oznaczeniem „P1” po jednej stronie i średnicy około 6 mm. PITAMET, 2 mg, tabletki powlekane: Białe, cylindryczne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, bez linii dzielącej, oznaczone „P2” po jednej stronie i średnicy około 7 mm. PITAMET, 4 mg, tabletki powlekane: Białe, cylindryczne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią dzielącą po jednej stronie, oznaczone „P4” po drugiej stronie i średnicy około 9 mm. Linia dzieląca jest przeznaczona wyłącznie do przełamania tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia. Nie służy do dzielenia tabletki na dwie równe dawki. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1. Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy PITAMET jest wskazany do stosowania w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu (TC) oraz cholesterolu LDL (LDL-C) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat lub starszych z pierwotną hipercholesterolemią, łącznie z pacjentami z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oraz współwystępującej (mieszanej) dyslipidemii w sytuacji, gdy stosowana dieta oraz inne metody farmakologiczne są niewystarczające. **4.2. Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Ważne jest, aby pacjenci kontynuowali stosowanie diety w trakcie leczenia. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 1 mg raz na dobę. Kolejne etapy dostawiania dawki powinny być przeprowadzane z przerwami 4 tygodni lub dłużej. Dawki należy dostawiać indywidualnie, w oparciu o stężenie LDL-C, cel leczenia oraz odpowiedzi kliniczną pacjenta. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 mg. **Osoby w podeszłym wieku:** U pacjentów w wieku powyżej 70 lat nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.1 i 5.2 CHPL). **Dzieci i młodzież:** Dzieci w wieku 6 lat i starsze oraz młodzie: Stosowanie produktu leczniczego PITAMET u dzieci powinno być przeprowadzane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii, a postępy leczenia powinny być regularnie oceniane. U dzieci i młodzieży z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. Kolejne etapy dostawiania dawki powinny być przeprowadzane z przerwami 4 tygodni lub dłużej. Dawki należy dostawiać indywidualnie, w oparciu o stężenie LDL-C, cel leczenia oraz odpowiedzi kliniczną pacjenta. U dzieci w wieku od 6 do 9 lat maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg. U dzieci w wieku 10 lat i starszych maksymalna dawka dobową wynosi 4 mg (patrz punkt 4.8.5, 11.5.2 CHPL). **Dzieci w wieku poniżej 6 lat:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego PITAMET u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne. **Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:** U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek dostawianie dawki nie jest konieczne, ale należy zachować ostrożność podczas stosowania pitawatyny. Dane dotyczące stosowania dawki 4 mg u pacjentów z niewydolnością nerek niezależnie od nasilenia są ograniczone. W związku z tym dawkę 4 mg należy stosować WYŁĄCZNIE pod ścisłym nadzorem, po przeprowadzeniu poprawnego dostawiania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2 CHPL). **Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby:** Nie zaleca się stosowania dawki 4 mg u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Maksymalna dawka dobową to 2 mg – może zostać podana pod ścisłym nadzorem (patrz punkt 4.4 i 5.2 CHPL). **Sposób podawania:** Wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny zostać połknięte w całości. Produkt leczniczy PITAMET może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali produkt zawsze o tej samej porze dnia. Leczenie statynami jest bardziej skuteczne wieczorem ze względu na rytm dobowy metabolizmu lipidów. Jeśli dziecko lub nastolatek nie jest w stanie połknąć tabletki, to jeśli konieczne można przygotować zawieszinę rozpuszczając tabletkę w soku owocowym i wypić ją natychmiast po przygotowaniu. Aby zapewnić przyjęcie całej dawki, sżłankę następnie należy przemyć odpowiednią ilością wody i natychmiast ją wypić. Tabletek nie wolno rozpzczać w kwaśnych sokach owocowych ani w mleku. **4.3. Przeczwskazania:** Stosowanie produktu PITAMET jest przeciwwskazane: u pacjentów z nadwrażliwością na pitawatynę, inne statyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL; u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, czynną chorobą wątroby lub trwałe podwyższonym stężeniem aminotransferaz w surowicy o nieznanej etiologii [przekraczające 3 razy górny granic normy (GGN)]; u pacjentów z miopatią; u pacjentów równocześnie przyjmujących cyklosporyn; podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznego metody zapobiegania ciąży. **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Działanie na mięśnie:** Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) istnieje możliwość wystąpienia bólu mięśni, miopatii i w rzadkich przypadkach rhabdomyolizy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich dolegliwości dotyczących mięśni. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) powinno być oznaczone u każdego pacjenta zdiagnozowanego bólem mięśniowym, tkliwością lub osłabieniem mięśni, szczególnie jeżeli objawom tym towarzyszy że samopoczucie lub gorączka. Stężenie kinazy kreatynowej nie powinno być oznaczane po wylęczeniu wysiłku lub gdy występują jakiegokolwiek inne czynniki mogące powodować podwyższenie stężenia CK, gdyż może to prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. W przypadku wystąpienia podwyższonego stężenia CK (> 5 x GGN) wyniki powinny zostać potwierdzone w ciągu 5-7 dni. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunomediowanej miopatii artycznej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8 CHPL). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu PITAMET. Odnowaeno nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny. Produktu PITAMET nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo ani w ciągu 2 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. W przypadku pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłoszono przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadku śmiertelne) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statynę (patrz punkt 4.5 CHPL). Należy zwrócić uwagę pacjentów na konieczność natychmiastowego zgłoszenia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów takich jak osłabienie mięśni, ból mięśni czy tkliwość mięśni. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkiej zakazki, jedynym sposobem dostawiania produktu PITAMET kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych i pod ścisłym nadzorem lekarza. **Przed rozpoczęciem leczenia:** Podobnie jak inne statyny, produkt PITAMET należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania rhabdomyolizy. W poniżej wymienionych przypadkach należy oznaczyć stężenie kinazy kreatynowej, aby określić punkt odniesienia: zaburzenie czynności nerek; niedoczynność tarczycy; dziedziczne choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny w wywiadzie; wcześniejsze objawy toksyczności mięśniowej w trakcie stosowania fibratów lub innych statyn; choroby wątroby lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie; pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) z innymi czynnikami predysponującymi do rhabdomyolizy. W takich przypadkach zaleca się obserwację kliniczną, a ryzyko dla pacjenta powinno być rozważone w odniesieniu do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia. Nie należy rozporaczać poziomem produktu PITAMET, jeżeli poziom CK jest podwyższony (> 5 x GGN). **Traktowanie:** Pacjenci powinni zostać zachęcani do niezwłocznego zgłaszania bólu, osłabienia lub skrzepów krwi. Należy określić poziom kinazy kreatynowej u tych pacjentów i, jeżeli poziom CK jest znacząco podwyższony (> 5 x GGN), należy przerwać leczenie. Należy wykluczyć zaprzestanie leczenia, gdy dolegliwości mięśniowe są bardzo nasilone, nawet jeżeli poziom CK jest < 5 x GGN. Po ustąpieniu objawów i powrocie stężenia CK do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne włączenie produktu PITAMET w dawce i w pod ścisłym nadzorem. **Wpływ na czynność wątroby:** Produkt leczniczy PITAMET, podobnie jak inne statyny, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby lub regularnie nadzujących alkoholu. Zaleca się wykonanie badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem PITAMET i okresowe powtarzanie badań w trakcie leczenia. Należy zwrócić uwagę na powstawanie żółtaczki u pacjentów z chorobą wątroby.

podwyższone stężenie aminotransferaz w surowicy (ALT i AST) przekraczające 3 x GGN. **Wpływ na czynność nerek:** U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek produkt leczniczy PITAMET powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Dawka powinna być zwiększona wyłącznie pod ścisłą obserwacją. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.2 CHPL). **Ćwiczenia:** Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka hiperglikemii (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddawać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. Jednakże zarówno w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, jak i badaniach prospektywnych nie pojawiły się potwierdzone sygnały zwiększonego o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy w związku ze stosowaniem pitawatynaty (patrz punkt 5.1 CHPL). **Śródmiąższowa choroba płuc:** Wykazano zwiększone przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie stosowania niektórych statyn, szczególnie przy długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8 CHPL). Do objawów można zaliczyć duszność, nieproduktywny kaszel oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Istnieje bezpośrednie, że u pacjentów z chorobami płuc stosowanie statynami wystąpiło śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami. **Dieta i młodość:** Istnieje ograniczone dane dotyczące długoterminowego wpływu na wzrost i dojrzałość płciową u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat przyjmujących pitawatynatę. Dzievczątka w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania odpowiednich metod zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym PITAMET (patrz punkt 4.3.1 i 4.6 CHPL). **linne wpływy:** Zaleca się czasowe zaprzestanie leczenia produktem PITAMET w czasie stosowania erytromycyny, innych antybiotyków makrolidowych lub kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5 CHPL). Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania produktu PITAMET u pacjentów przyjmujących leki, o których mowa, że mogą wywoływać miopatię (np. fibryl lub niacyna, patrz punkt 4.5 CHPL). **Laktacja:** Produkt leczniczy zawiera laktazę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złej wchłaniania glukozy-galaktozy. **4.8. Działania niepożądane:** **Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa:** W kontrolowanych badaniach klinicznych, przy przyjmowaniu zalecanej dawki, mniej niż 4% pacjentów przyjmujących pitawatynatę musiło zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem pitawatynaty w kontrolowanych badaniach klinicznych były bóle mięśni. **Podsumowanie dotyczące działań niepożądanych:** Działania niepożądane i częstość ich występowania w badaniach klinicznych o zasięgu światowym, przeprowadzonych z zastosowaniem zalecanej dawki, zostały opisane poniżej według grup układowo-narządowych. Częstość występowania zdefiniowana została w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000) oraz niemożliwe (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Niezbyt często: Anemia. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niezbyt często: Jadowstręt. **Zaburzenia psychiczne:** Niezbyt często: Bezsenność. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: Bóle głowy. Niezbyt często: Zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność. Częstość nieznana: Miastenia. **Zaburzenia oka:** Rzadko: Zaburzenia ostrości widzenia. Częstość nieznana: Miastenia oczna. **Zaburzenia ucha i błędnika:** Niezbyt często: Zwężenie (szum) w uszach. **Zaburzenia układu i jelić:** Często: Zaparcia, biegunki, niestrawność, nudności. Niezbyt często: Bóle brzucha, suchość w ustach, wymioty. Rzadko: Ból języka, ostre zapalenie trzustki. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Niezbyt często: Podwyższone stężenie aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa). Rzadko: Żółtaczka cholestatyczna. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: Świąd, wysypka. Rzadko: Pokrzywka, rumień. Częstość nieznana: Obrzęk naczyniowochłonny. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kostki:** Często: Bóle mięśni, bóle stawów. Niezbyt często: Skurcze mięśni. Częstość nieznana: Immunizacja miażdżycowa, zespół łociopodobny (patrz punkt 4.4 CHPL). **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Niezbyt często: Cystytmocz. **Zaburzenia układu narządowego i pierś:** Częstość nieznana: Ginekoma. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Niezbyt często: Osłabienie, złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk obradowy. **Podwyższone stężenie jony kreatyniny przekraczające ponad 3 razy górny granicę normy (GGN) wystąpiło u 49 z 2800 pacjentów (1,8%) otrzymujących pitawatynatę w kontrolowanych badaniach klinicznych. Stężenia przekraczające wartość GGN ≥ 10 razy z towarzyszącymi skurczami mięśni występowały rzadko i podczas badań klinicznych zostały stwierdzone tylko u jednego pacjenta spośród 2406 leczonych pitawatyną 4 mg (0,04%).** **Dieta i młodość:** Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u 142 pacjentów pediatrycznych otrzymujących pitawatynatę, wśród których 87 pacjentów było w wieku od 6 do 11 lat, a 55 pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Łącznie 91 pacjentów otrzymywało pitawatynatę przez 1 rok, 12 pacjentów otrzymywało pitawatynatę przez 2,5 roku, a 2 pacjentów przez 3 lata. Mniej niż 3% leczonych pitawatyną musiło zakończyć udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi związanymi z pitawatyną w programie klinicznym były: bóle głowy (4,9%), bóle mięśni (4,2%) i bóle brzucha (4,9%). Na podstawie dostępnych danych oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą podobne, jak u dorosłych. **Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:** Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono prospektywne dwuletnie badanie w prawie 20 000 pacjentów w Japonii. Znaczna większość z 20 000 pacjentów uczestniczących w badaniu była leczona pitawatyną w dawce 1 lub 2 mg, a nie 4 mg. 10,4% pacjentów zgłosiło wystąpienie działań niepożądanych, których związek z pitawatyną nie mógł zostać wykluczony, natomiast 7,4% pacjentów musiło przerwać leczenie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Częstość występowania bólei mięśni wynosiła 1,08%. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny. W czasie podawania tak częstość występowania działań niepożądanych była wyższa u pacjentów ze stwierdzonym użyciem na lek (20,4%) i chorobami wątroby lub nerek (13,5%). Poniżej wymienione zostały oraz opisana została częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w prospektywnym badaniu klinicznym po wprowadzeniu produktu do obrotu, ale nie w kontrolowanych badaniach klinicznych o zasięgu światowym. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia pracy wątroby. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Rzadko: Miopatia, rabdomioliza. W badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono dwa wymagające hospitalizacji przypadki rabdomiolizy (0,01% pacjentów). Dodatkowo, po wprowadzeniu produktu do obrotu, poza przeprowadzonym badaniem zgłaszano przypadki wpływu na mięśnie szkieletowe, łącznie z bólami mięśni i miopatią u pacjentów leczonych pitawatyną, da wszystkich leczonych dawkami. Otrzymaono również zgłoszenia dotyczące rabdomiolizy, z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek, włączając w to rabdomiolizę ze skutkiem śmiertelnym. Otrzymało również spontaniczne zgłoszenia dotyczące zdarzeń częstość występowania określono na podstawie obserwacji uzyskanych z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu): **Zaburzenia układu nerwowego:** Niezbyt często: Hipoteza. **Zaburzenia układu i jelić:** Rzadko: dyskomfort w jamie brzusznej. **Działania charakterystyczne dla grupy statyn:** Przy stosowaniu niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane: zaburzenia snu, w tym koszmarny sen; utrata pamięci; zaburzenia seksualne; depresja; pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4 CHPL); cukrzyca – częstość występowania będzie zależeć od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie). **Zgłoszenie podejrzanego działania niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwaną monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <http://smz.zdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandia. **NUMER YPOZWOLENIA/NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** PITAMET, 1 mg: 26129, PITAMET, 2 mg: 26130, PITAMET, 4 mg: 26131. Wydane przez Prezesa URPLWiMPB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** marzec 2023 z. **Kategoria dostępności:** RP – produkt wydawany z przepisu lekarskiego. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Tadalafali Teva, 5 mg, tabletki powlekane z 2. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg tadalafalu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką powlekana zawiera 88 mg laktazy (w postaci jednowodnej). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1. **3. POSTAC FARMACEUTYCZNA:** Tabletką powlekana. Tabletki powlekane są owalne w kolorze obrzeży złotych, z jednej strony z wytłoczonym napisem „5” i glacie z drugiej strony. Długość tabletek: 8,1 mm, szerokość: 4,1 mm. **4. SZCZEGÓLNOŚĆ DANE KLINICZNE:** **4.1. Wskazania do stosowania:** Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Aby Tadalafali Teva skutecznie działał w leczeniu zaburzeń erekcji, konieczna jest stymulacja seksualna. Leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. Tadalafali Teva nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet. **4.2. Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** Zaburzenia erekcji u dorosłych mężczyzn: Zwykłe zalecaną dawką jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłku. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Produkt leczniczy należy zażywać przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną. Maksymalna częstość przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę. Tadalafali 10 mg i 20 mg przeznaczony jest do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną. Nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania produktu leczniczego. U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie produktu leczniczego Tadalafali Teva (tzn. co najmniej dwa razy w tygodniu), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki produktu leczniczego Tadalafali Teva w schemacie raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza. U tych pacjentów zalecaną dawką jest 5 mg raz na dobę, przyjmowane w przybliżeniu o tej samej porze dnia. W zależności od tolerancji produktu leczniczego przed pacjenta dawka może zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę. Należy okresowo ocenić celowość stałego przyjmowania produktu leczniczego w schemacie raz na dobę. Łagodny wzrost gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn: Zalecaną dawką to 5 mg przyjmowane w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub między posiłkami. U dorosłych mężczyzn z zaburzeniami jednocześnie z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz zaburzeń erekcji zalecaną dawką to 5 mg przyjmowane o tej samej porze każdego dnia. U pacjentów leczonych z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, którzy nie tolerują tadalafalu w dawce 5 mg należy rozważyć alternatywną metodę leczenia, ponieważ nie wykazano skuteczności tadalafalu w dawce 2,5 mg w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. **Szczególne grupy pacjentów:** Mężczyźni w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Mężczyźni z zaburzeniami czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka przyjmowana w razie potrzeby wynosi 10 mg. Nie zaleca się stosowania tadalafalu w dawce 2,5 lub 5 mg w schemacie raz na dobę

w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2 CHPL). Mężczyźni z zaburzeniami czynności wątroby: W leczeniu zaburzeń erekcji zalecaną dawką tadafalafu stosowaną w razie potrzeby jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadafalafu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). Lekar przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadafalafu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadafalafu w schemacie raz na dobę w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego i zaburzeń erekcji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2 CHPL). Mężczyźni chorzy na cukrzycę: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów chorych na cukrzycę. Dzieci i młodzież: Nie ma uzasadnienia dla stosowania tadafalafu u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. **Sposób podawania:** Tadafalaf lewa dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w 5 mg do stosowania doustnego. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. W badaniach klinicznych wykazano, że tadafalaf nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skąrającego działania azotanów i tadafalafu na szlak tlenku azotu i cGMP. Dlatego stosowanie tadafalafu jest przeciwwskazane u pacjentów z przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5 CHPL). Nie wolno stosować tadafalafu u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie tadafalafu jest przeciwwskazane w następujących, nie włączonych do badań klinicznych, grupach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego: u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 90 dni przeżyli zawał mięśnia sercowego, u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową lub z bólami dławicowymi podczas stosunku płciowego, u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowała niewydolność serca co najmniej 2 stopnia według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association), u pacjentów z niekontrolowanymi arytmiami, niedociśnieniem (< 90/50 mm Hg) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżyli udar. Tadafalaf jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4 CHPL). Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadafalafu, i leków obniżających ciśnienie tętnicze gwałtownie, takich jak ryociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 CHPL). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tadafalaf Teva. Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne, aby rozpoznać u pacjenta zaburzenie erekcji lub łagodny wzrost gruczołu krokowego i określić jego potencjalne przyczyny. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną. Tadafalaf ma właściwości rozszerzające naczyń krwionośną i powoduje łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1 CHPL), i może w ten sposób nasilić działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3 CHPL). Przed rozpoczęciem stosowania tadafalafu u pacjentów z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego należy przeprowadzić badania, aby wykluczyć obecność raka gruczołu krokowego i dokładnie ocenić wydolność krążeniową pacjenta (patrz punkt 4.4.3 CHPL). Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych zasadniczych przyczyn i po dokładnej ocenie medycznej, ustalenie odpowiedniego leczenia. Nie wiadomo, czy tadafalaf jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów. Układ krążenia: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (i tub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, niestabilna dławica piersiowa, koronarowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne (ang. *transient ischemic attacks*, TIA), bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstoskurdek. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka choroby układu krążenia. Nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, tadafalafem, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwnadciśnienne produkty lecznicze, tadafalaf może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Przed rozpoczęciem przyjmowania tadafalafu w schemacie raz na dobę należy przeprowadzić ocenę kliniczną i rozważyć dostosowanie dawki przeciwnadciśnienowych produktów leczniczych. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory α 1-adrenergiczne, jednoczesne podanie tadafalafu może u niektórych z nich doprowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 CHPL). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadafalafu i doksosyni. Wzrost: W związku z przyjmowaniem produktu leczniczego Tadafalaf Teva i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko ostrej NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na tadafalaf lub inne inhibitory PDE5. Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących tadafalaf, należy poinformować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Tadafalaf Teva i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.5 CHPL). Pogorszenie lub nagła utrata słuchu: Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadafalafu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), pacjentów należy poinformować, aby przevali stosowanie tadafalafu i natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu. Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Z powodu zwiększonej ekspozycji (AUC) na tadafalaf, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości zmiany klinisy przy pomocy dializy, nie zaleca się stosowania tadafalafu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek tadafalafu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). Nie ma danych dotyczących stosowania tadafalafu w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Tadafalaf Teva u pacjenta, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Priapizm i anatomiczne zmiekształcenia członka: Należy poinformować pacjenta, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku nieopisanego natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanki członka i trwałej utraty potencji. Tadafalaf należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zmiekształceniami członka (np. wypryski, zwłóknienie ciała jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mającymi predisponować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość; sierpowatokwinkowa, szpiczak mnog, białaczka). Stosowanie z inhibitorami CYP3A4: Należy zachować ostrożność przepisując Tadafalaf Teva pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, sakwinawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycyna), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadafalaf (patrz punkt 4.5 CHPL). Tadafalaf Teva i inne metody leczenia zaburzeń erekcji: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadafalafu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, aby nie stosowali produktu leczniczego Tadafalaf Teva w takich połączeniach. **Substancje pomocnicze:** Lekarz nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyzy, brakiem laktazy lub zespołem gwałtownego wchłaniania glukozy-galaktyzy. **Sód:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów stosujących tadafalaf w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego to: ból głowy, niestrawność, ból pleców i ból mięśni. Częstość występowania zwiększała się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki tadafalafu. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające, zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy podczas stosowania tadafalafu raz na dobę wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia terapii. Tabelearyczne zestawienie działań niepożądanych: W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo (łącznie 8022 pacjentów przyjmowało tadafalaf i 4422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu leczniczego w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz schematu raz na dobę w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego. Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/100$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznamą (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ^a
Zaburzenia układu nerwowego			
	Ból głowy	Zawroty głowy	Udar ^a (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające napady niedokrwienne (TIA) ^a , migrena ^a , napady drgawek, przemijająca amnezja
Zaburzenia oka			
		Niewyraźne widzenie, dolegliwości opisywane jako ból oczu	Ubytki pola widzenia, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, nietętnicza przednia niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) ^a , okluzja naczyń siatkówki ^b
Zaburzenia ucha i błędniaka			
		Szum w uszach	Nagła głuchota
Zaburzenia serca ^c			
		Częstoskurdek, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa ^a , koronarowe zaburzenia rytmu serca ^a
Zaburzenia naczyniowe			

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Nagle zacerwienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze ³⁾ , nadciśnienie tętnicze	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność, krwawienie z nosa	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
	Niestrawność	Ból brzucha, wymioty, nudności, choroba refluksowa przełyku	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
		Wysypka	Pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona ⁴⁾ , złuszczone zapalenie skóry ⁵⁾ , nadmierna potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
	Ból pleców, ból mięśni, ból kończyn		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
		Krwimocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
		Przedłużony czas trwania wzrodu	Priapizm ⁶⁾ , krwotok z gruczołu, krew w nasieniu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
		Ból w klatce piersiowej ⁷⁾ , obrzęk obwodowy, zmęczenie	Obrzęk twarzy ⁸⁾ , nagła śmierć sercowa ¹²⁾

¹⁾Większość pacjentów była objawiana czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4 CHPL). ²⁾Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. ³⁾Częściej zgłaszane po podaniu tadafalafu pacjentom stosującym przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze. Opis wybranych działań niepożądanych: Częstość występowania nieprawidłowości w zapisie EKG, głównie bradykardii zatokowej była nieznacznie większa u pacjentów stosujących tadafalaf raz na dobę w porównaniu z grupą placebo. Większość nieprawidłowości w zapisie EKG nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Inne szczególne populacje: Dane dotyczące stosowania tadafalafu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego są ograniczone. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadafalaf przyjmowany w razie potrzeby w leczeniu zaburzeń erekcji, biogętność zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadafalaf w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego, zawroty głowy oraz biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobioficznych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emili Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 22915 wydane przez Prezesa URPLWMPB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 28.02.2024. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. **Informacje w Polsce udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmarska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, faks: +48 22 345 93 01, www.teva.pl. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Tadafalaf Teva, 10 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletkę zawiera 10 mg tadafalafu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda 10 mg tabletkę powłokana zawiera 177 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 CHPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Tabletkę powłokana. Owalne tabletki powlekane w kolorze ochry do złotego, z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie. Druga strona tabletki jest gładka. Długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 6,4 mm. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE:**

4.1 Wskazania do stosowania: Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Aby tadafalaf działał skutecznie, konieczna jest stymulacja seksualna. Tadafalaf Teva nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Dorosli mężczyźni: Zwykłe zalecaną dawką jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Produkt leczniczy należy zażyć przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną. Maksymalna częstość przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę. Tadafalaf 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną. Nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania produktu leczniczego. U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie produktu leczniczego Tadafalaf Teva (tzn. co najmniej dwa razy w tygodniu), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki produktu leczniczego Tadafalaf Teva w schemacie raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza. U tych pacjentów zalecaną dawką jest 5 mg raz na dobę, przyjmowane w przybliżeniu o tej samej porze dnia. W zależności od tolerancji produktu leczniczego przed pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę. Należy okresowo ocenić celowość stałego przyjmowania produktu leczniczego w schemacie raz na dobę. **Specjalne grupy pacjentów:** Mężczyźni w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Mężczyźni z zaburzeniami czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg. Nie zaleca się stosowania tadafalafu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2 CHPL). Mężczyźni z zaburzeniami czynności wątroby: Zalecaną dawką tadafalafu jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadafalafu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadafalafu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadafalafu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2 CHPL). Mężczyźni chorzy na cukrzycę: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów chorych na cukrzycę. Dzieci i młodzież: Nie ma uzasadnienia dla stosowania tadafalafu u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. **Sposób podawania:** Tadafalaf Teva dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 10 mg do podawania doustnego. **4.3 Przewidywania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. W badaniach klinicznych wykazano, że tadafalaf nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadafalafu na szlak tlenu azotu i cGMP. Dlatego stosowanie tadafalafu jest przeciwwskazane u pacjentów zanywających organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci. (patrz punkt 4.5 CHPL). Nie wolno stosować tadafalafu u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie tadafalafu jest przeciwwskazane w następujących, nie włączonych do badań klinicznych, grupach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego - pacjenci, w których w ciągu ostatnich 90 dni przeżyli zawał mięśnia sercowego, - pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub z bólami dławicowymi podczas stosunków płciowych, - pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowała niewydolność serca co najmniej 2 stopnia według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association), - pacjenci z niekontrolowanymi arytmiami, niedociśnieniem (< 90/50 mm Hg) lub niekontrolowanymi nadciśnieniem tętniczym, - pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżyli udar. Tadafalaf jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utrzymali wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4 CHPL). Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadafalafu, i leków pobudzających cyklazę guanynową, takich jak ricoglut, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 CHPL). **4.4 Wyjątkowe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tadafalaf Teva: Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne, aby rozpoznać u pacjenta zaburzenie erekcji i określić jego potencjalne przyczyny. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną. Tadafalaf ma właściwości rozszerzające naczyńa krwionośne i powoduje łagodne i przemijające objawienie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1 CHPL), i może w ten sposób nasilać działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3 CHPL). Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych zasadniczych przyczyn i po dokładnej





ocenie medycznej, ustalenie odpowiedniego leczenia. Nie wiadomo, czy nadalafil jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów. Układ krążenia: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak: zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, niestabilna dławica piersiowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne (ang. *transient ischemic attacks*, TIA), bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstokurcz. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, nadalafilem, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory α_1 -adrenegiczne, jednoczesne podanie produktu leczniczego nadalafilem może u niektórych z nich doprowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 ChPL). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania nadalafilu i dokazosoy. Wzrok: W związku z przyjmowaniem produktu leczniczego nadalafila Teva i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko ostrej NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na nadalafila lub inne inhibitory PDE5. Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących nadalafila, należy poinformować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przestał przyjmowanie produktu leczniczego nadalafila Teva i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3 ChPL). Pogorszenie lub nagła utrata słuchu: Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu w stosowaniu nadalafila. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), pacjentów należy poinformować, aby przerwali stosowanie nadalafila i natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu. Zaburzenia czynności wątroby: Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek nadalafila u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). W przypadku decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego nadalafila Teva u pacjenta, lekarz przepisujący powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Prąpic i anatomiczne zniekształcenia członka: Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji. Nadalafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (np. wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi przysporować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogiej, białaczka). Stosowanie z inhibitorami CYP3A4: Należy zachować ostrożność przepisując nadalafila Teva pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycynę), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na nadalafila (patrz punkt 4.5 ChPL). Nadalafila Teva i inne metody leczenia zaburzeń erekcji: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania nadalafila z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, by nie stosowali produktu leczniczego nadalafila Teva w takich połączeniach. **Substancje pomocnicze:** Lektka: Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktozy lub zespołem złego wchłaniania galaktozy-galaktozy. Sód: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów stosujących nadalafila w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego to: ból głowy, niestrawność, ból pleców i ból mięśni. Częstość występowania tych działań niepożądanych zwiększa się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki nadalafila. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające, zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy podczas stosowania nadalafila raz na dobę wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Tabliczaryczne zestawienie działań niepożądanych: W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo (łącznie 8022 pacjentów przyjmowało nadalafila i 4422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu leczniczego w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz schematu raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Barczo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			
		Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia układu nerwowego			
	Ból głowy	Zawroty głowy	Udar ¹ (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające napady niedokrwienne (TIA) ¹ , migrena ¹ , napady drgawk, przemijające amneza
Zaburzenia oka			
	Niewyraźne widzenie, dolegliwości opisywane jako ból oczu		Ubytki pola widzenia, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, nietętnicza przednia niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) ² , okluzja naczyń siatkówki ²
Zaburzenia ucha i błędnika			
		Szum w uszach	Nagła głuchota
Zaburzenia serca¹			
		Częstokurcz, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa ² , komorowe zaburzenia rytmu serca ²
Zaburzenia naczyniowe			
	Nagle zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze ¹ , nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność, krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Niestrawność	Ból brzucha, wymioty, nudności, choroba refluksowa przełyku	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
		Wysypka	Pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona ² , złuszczone zapalenie skóry ² , nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Ból pleców, ból mięśni, ból kolan		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
		Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
		Przedłużony czas trwania wzwodu	Priapizm ¹ , krwotok z prącia, krew w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
		Ból w klatce piersiowej ¹ , obrzęki obwodowe, zmęczenie	Obrzęk twarzy ² , nagła śmierć sercowa ^{1,2}

¹Większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4 ChPL). ²Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. ³Częściej zgłaszane po podaniu nadalafila pacjentom stosującym przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze. Opis wybranych działań niepożądanych: Częstość występowania nieprawidłowości w zapisie EKG, głównie bradykardii zatokowej była nieznacznie wyższa u pacjentów stosujących nadalafila raz na dobę w porównaniu z grupą placebo. Większość nieprawidłowości w zapisie EKG nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Inne szczególne grupy pacjentów: Dane dotyczące stosowania nadalafila u pacjentów w wieku powyżej 65 lat biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących leczenia

zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego są ograniczone. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil przyjmowany w razie potrzeby w leczeniu zaburzeń erekcji, biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego, zawroty głowy oraz biegunę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. **Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.zdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 22916 wydane przez Prezesa URP/LWMPB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 28.02.2024. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. Informacji w Polsce udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, faks: +48 22 345 93 01, www.teva.pl. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Tadalafil Teva, 20 mg, tabletki powlekane. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletka zawiera 20 mg tadalafilu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda 20 mg tabletka powlekana zawiera 353 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAC FARMACEUTYCZNA:** Tabletki powlekane: Dwa tabletki powlekane w kolorze ochry do złocenia, z dwoma rowkami podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem „20” po drugiej stronie. Długość tabletki: 15 mm, szerokość: 9 mm. Tabletkę można podzielić na dwie lub cztery równe dawki. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Aby tadalafil działał skutecznie, konieczna jest stymulacja seksualna. Tadalafil Teva nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie:** Dorosli mężczyźni: Zwykle zalecaną dawką jest 5 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Produkt leczniczy należy zacyć przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną. Maksymalna częstota przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę. Tadalafil 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną. Nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania produktu leczniczego. U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie produktu leczniczego Tadalafil Teva (tzn. co najmniej dwa razy w tygodniu), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki produktu leczniczego Tadalafil Teva w schemacie raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza. U tych pacjentów zalecaną dawką jest 5 mg raz na dobę, przyjmowane w przybliżeniu o tej samej porze dnia. W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę. Należy okresowo oceniać celowość stałego przyjmowania produktu leczniczego w schemacie raz na dobę. **Specjalne grupy pacjentów:** Mężczyźni w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Mężczyźni z zaburzeniami czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg w dawkowaniu doraźnym. Nie zaleca się stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę w dawce 2,5 mg i 5 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4.1.5.2 ChPL). Mężczyźni z zaburzeniami czynności wątroby: W doraźnym dawkowaniu zalecaną dawką tadalafilu jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Niezależnie od poziomu, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokonać oceny stosunek korzyści do ryzyka. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokonać oceny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Mężczyźni chorzy na cukrzycę: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów chorych na cukrzycę. Dzieci i młodzież: Nie ma uzasadnienia dla stosowania tadalafilu u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Sposób podawania: Tadalafil Teva dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 20 mg do podawania doustnego. Tabletkę należy wziąć przed posiłkiem (stosowanie tadalafilu w dawce 5 mg raz na dobę):

<p>Położyć tabletkę na twardej i równej powierzchni (np. na blacie stołu) rowkiem dzielącym do góry.</p>	
<p>Umieścić kciuk (lub palec wskazujący) na powierzchni tabletki z rowkiem dzielącym i mocno i krótko nacisnąć, dopóki tabletka nie przełamie się na cztery równe części.</p>	
<p>Dzielenie tabletki na połowę (stosowanie tadalafilu w dawce 10 mg doraźnie):</p>	
<p>Położyć tabletkę na twardej i równej powierzchni (np. na blacie stołu) rowkiem dzielącym do góry.</p>	
<p>Umieścić kciuki (lub palce wskazujące) obu rąk równocześnie po obu stronach krótszego rowka dzielącego na tabletkę. Mocno i krótko nacisnąć obydwojma kciukami (lub palcami wskazującymi) krawędzie tabletki, dopóki tabletka nie przełamie się na dwie równe części.</p>	

4.3 Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skrajonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenu azotu i GMP Dłatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów zających organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5 ChPL). Nie wolno stosować tadalafilu u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane w następujących, nie włączonych do badań klinicznych, grupach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego: - pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 90 dni przeżyli zawał mięśnia sercowego, - pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub z bólem dławicowym podczas stosunków płciowych, - pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowała niewydolność serca co najmniej 2 stopnia według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association), - pacjenci z niekontrolowanymi arytmiami, niedociśnieniem (< 90/50 mm Hg) lub niekontrolowanymi nadciśnieniem tętniczym, - pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżyli udar. Tadalafil jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utrzymali wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4 ChPL). Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak ricoglut, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 ChPL). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tadalafil Teva: Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne, aby rozpoznać u pacjenta zaburzenie erekcji i określić jego potencjalne przyczyny. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną. Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne i powoduje łagodną i przemijającą obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1 ChPL), i może w ten sposób nasilać działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3 ChPL). Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych zasadniczych przyczyn i po dokładnej ocenie medycznej, ustalenie odpowiedniego leczenia. Nie wiadomo, czy tadalafil jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów. Układ krążenia: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do otrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak: zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, niestabilna dławica piersiowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne (ang. *transient ischemic attacks*, TIA), bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstokurcze. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona chorobami układu krążenia, nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, tadalafilami, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

tadałafi może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Przed rozpoczęciem przyjmowania tadałafiu w schemacie raz na dobę należy przeprowadzić ocenę kliniczną i rozważyć dostosowanie dawki lewemu przedwiodniczego tadałafiu Teva i pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadałafiu może w niektórych z nich doprowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5 ChPL). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadałafiu i dokazosyni. Wzrost: W związku z przyjmowaniem tadałafiu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko ostrej NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na tadałafi lub inne inhibitory PDE5. Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących tadałafi, należy poinformować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu leczniczego tadałafiu Teva i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3 ChPL). Pogorszenie lub nagła utrata słuchu: Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadałafiu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), pacjentów należy poinformować, aby przerwali stosowanie tadałafiu i natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu. Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Z powodu zwiększonej ekspozycji (AUC) na tadałafi, ograniczonego doświadczenia klinicznego i braku możliwości zmiany klirensu przez dializy nie zaleca się stosowania tadałafiu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek tadałafiu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C skali Childa-Pugha). Nie ma danych dotyczących stosowania tadałafiu w schemacie raz na dobę u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Tadałafi Teva u pacjenta, lekarz przepisujący powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka: Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji. Tadałafi należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (np. wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogiej, białaczka). Stosowanie z inhibitorami CYP3A4: Należy zachować ostrożność przepisując Tadałafi Teva pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycyna), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadałafi (patrz punkt 4.5 ChPL). Tadałafi Teva i inne metody leczenia zaburzeń erekcji: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadałafiu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, by nie stosowali produktu leczniczego Tadałafi Teva w takich połączeniach. Substancje pomocnicze: Laktaza: Produkt leczniczy Tadałafi Teva zawiera laktazę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyki, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktyki nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Sód: Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Tadałafi Teva nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety. Ciąża: Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadałafiu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka, płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3 ChPL). W celu zachowania ostrożności, należy unikać stosowania tadałafiu podczas ciąży. **Karmienie piersią:** Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych, toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadałafiu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Tadałafiu nie należy stosować podczas karmienia piersią. **Płodność:** Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3 ChPL). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** Tadałafi pacjenta nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadałafi była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na tadałafi, zanim przystąpią do prowadzenia samochodu lub obsługiwania maszyn. **4.8 Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów stosujących tadałafi w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego to: ból głowy, niestrawność, ból pleców i ból mięśni. Częstość występowania tych działań niepożądanych zwiększała się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki tadałafiu. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające, zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia. Tabulacyjne zestawienie działań niepożądanych: W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo łącznie 8022 pacjentów przyjmowało tadałafi i 4422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu leczniczego w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz schematu raz na dobę w leczeniu łagodnego wzrostu gruczołu krokowego. Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

	Barczo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy	Udar ¹ (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające napady niedokrwienne (TIA), migrena ² , napady drgawk, przemijająca amnezja
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie, dolegliwości opisywane jako ból oczu	Ubytki pola widzenia, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, nietętnicza przednia niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) ³ , okluzja naczyń siatkówki ⁴
Zaburzenia ucha i błędniaka			Szum w uszach	Nagła głuchota
Zaburzenia serca¹			Częstoskurcz, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa ² , komorowe zaburzenia rytmu serca ²
Zaburzenia naczyniowe			Nagle zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze ¹ , nadciśnienie tętnicze ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność	Ból brzucha, wymioty, nudności, choroba refluksowa żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnej			Wysypka	Pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona ² , złuszczone zapalenie skóry ² , nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek łącznej			Ból pleców, ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego piersi			Przedłużony czas trwania wzdrodu	Priapizm ² , krwotok z prącią, krew w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
		Ból w klatce piersiowej ¹⁾ , obrzęki obwodowe, zmęczenie	Obrzęk twarzy ²⁾ , nagła śmierć sercowa ^{1,2)}

(1) Większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4 ChPL). (2) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. (3) Częściej zgłaszane po podaniu tadalafilu pacjentom stosującym przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze. Opis wybranych działań niepożądanych: Częstość występowania nieprawidłowości w zapisie EKG, głównie bradykardii zatokowej była nieznacznie większa u pacjentów stosujących tadalafil raz na dobę w porównaniu z grupą placebo. Większość nieprawidłowości w zapisie EKG nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Inne szczególne grupy pacjentów: Dane dotyczące stosowania tadalafilu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są ograniczone. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil przyjmowany w razie potrzeby w leczeniu zaburzeń erekcji, biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zawroty głowy oraz biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie: Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom – wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek. W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w istotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 22917 wydane przez Prezesa URPLWMIpB. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 28.02.2024. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt wydawany z przepisu lekarza. Informacji w Polsce udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańskiego 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, faks: +48 22 345 93 01, www.teva.pl. Przed wypisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.