CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IKARIUM FORTE, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindoprilum).*
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 28 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Niepowlekane tabletki, białe do jasnokremowych, podłużne, z rowkiem dzielącym po jednej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego
- Leczenie objawowej niewydolności serca
- Stabilna choroba wieńcowa w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmować Ikarium Forte raz na dobę, rano, przed posiłkiem.
Dawkę należy ustalić indywidualnie dla danego pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania") oraz w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze
Produkt leczniczy Ikarium Forte może być stosowany w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę, rano.
U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, niedoboru elektrolitów i wody, dekompensacji kardiologicznej lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego, może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2 mg raz na dobę, pod ścisłą kontrolą lekarską. Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Na początku leczenia Ikarium Forte może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne. Wskazana jest ostrożność ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia odwodnienia i (lub) niedoboru elektrolitów w tej grupie chorych.
Jeśli istnieje taka możliwość, należy przerwać stosowanie produktów moczopędnych na 2 – 3 dni przed rozpoczęciem leczenia Ikarium Forte (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

W przypadku pacjentów, u których nie można przerwać leczenia diuretykami, terapię Ikarium Forte należy rozpocząć od dawki 2 mg. Czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy systematycznie monitorować. Późniejsze dawkowanie Ikarium Forte należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego. Jeśli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w wieku podeszłym zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg. Po miesiącu dawkę można zwiększyć do 4 mg, a następnie do 8 mg, jeśli jest to konieczne, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

Objawowa niewydolność serca
Ikarium Forte zazwyczaj stosuje się równocześnie z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) z digoksyną i (lub) beta-adrenolitykiem. Należy rozpocząć leczenie od dawki 2 mg podawanej raz na dobę, rano, pod ścisłą kontrolą lekarską. Dawkę można zwiększyć do 4 mg nie wcześniej niż po 2 tygodniach leczenia, jeżeli jest dobrze tolerowana. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów, zaliczanych do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i (lub) pacjenci przyjmujący leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrola lekarską (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, tzn. u pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z hiponatremią lub bez, pacjentów z hipowolemią oraz pacjentów przyjmujących leki moczopędne, należy wyrównać te zaburzenia, jeśli jest to możliwe, przed rozpoczęciem podawania Ikarium Forte.
Należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi oraz parametry czynności nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia Ikarium Forte (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Stabilna choroba wieńcowa
Dawka początkowa Ikarium Forte wynosi 4 mg raz na dobę, przez pierwsze dwa tygodnie, następnie dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek i jeśli dawka 4 mg była dobrze tolerowana. Należy regularnie kontrolować czynność nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni przyjmować produkt w dawce początkowej 2 mg raz na dobę, przez pierwszy tydzień, następnie 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Następnie dawkę zwiększa się do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać jedynie wówczas, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek powinno opierać się o wartości klirensu kreatyniny, jak przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

KLIRENS KREATYNINY (Cl_{CR}, ml/min)	ZALECANA DAWKA
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę

$30 < Cl_{CR} < 60$ $15 < Cl_{CR} < 30$ Pacjenci leczeni hemodializą* $Cl_{CR} < 15$	2 mg na dobę 2 mg co drugą dobę 2 mg w dniu dializy

*Klirens peryndoprylatu wynosi 70 ml/min; u pacjentów poddanych hemodializie dawkę produktu należy podać po dializie.

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania" i punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne").

Stosowanie u dzieci
Nie zaleca się stosowania Ikarium Forte ze względu na brak odpowiednio przeprowadzonych i kontrolowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne inhibitory konwertazy angiotensyny
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE)
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację")

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa
W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej choroby wieńcowej (poważnego lub nie) w okresie pierwszego miesiąca leczenia perynodoprylem, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

Niedociśnienie tętnicze
Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, związanymi ze stosowaniem leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, dializami, biegunką lub wymiotami oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji" i punkt 4.8 „Działania niepożądane"). Obserwowano objawowe niedociśnienie u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie obserwować tych pacjentów na początku leczenia i podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania" i punkt 4.8 „Działania niepożądane"). Jeżeli to możliwe, wskazane jest zrezygnowanie na pewien czas ze stosowania leku moczopędnego. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy położyć pacjenta z uniesionymi do góry kończynami oraz, jeżeli konieczne, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu.

Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek produktu. Zazwyczaj można podawać je bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie uzupełnienia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, istnieje ryzyko dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego po przyjęciu Ikarium Forte. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie wyklucza kontynuowania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego.

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa
Inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym Ikarium Forte należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenie czynności nerek
W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna uwzględniać wartość klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania") oraz jego reakcję na leczenie. W trakcie leczenia należy u tych pacjentów rutynowo wykonywać oznaczenia stężeń potasu oraz kreatyniny w surowicy krwi.

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po podaniu dawki początkowej inhibitora konwertazy angiotensyny może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj odwracalną.
U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek.
W przypadku, gdy współistnieje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek.
U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą medyczną, od małych dawek oraz ostrożnie zwiększać dawkę. Leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz monitorować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia Ikarium Forte.
U niektórych pacjentów, u których przed leczeniem nie stwierdzono żadnej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, szczególnie, gdy produkt Ikarium Forte był stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Częściej dotyczy to pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) Ikarium Forte.

Pacjenci leczeni hemodializą
U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności i leczonych inhibitorami ACE mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Transplantacja nerki
Brak informacji dotyczących stosowania peryndoprylu u osób po przebytej ostatnio transplantacji nerki.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, w dowolnym momencie leczenia może wystąpić obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane"). Jeżeli pojawią się powyższe objawy należy bezzwłocznie odstawić Ikarium Forte, a pacjent powinien pozostać pod obserwacją do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęki obejmujące jedynie twarz i wargi ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż stosowanie leków przeciwhistaminowych łagodziło objawy.
Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może być przyczyną śmierci. Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych i należy natychmiast zastosować leczenie doraźne – podanie adrenaliny oraz utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien przebywać w szpitalu do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.
Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.
W przypadku osób, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania").

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)
U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny, poddanych aferezie LDL z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne stanowiące zagrożenie dla życia. Reakcji tych można uniknąć, przerywając okresowo stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, przed rozpoczęciem każdej aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego
U osób leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny podczas odczulania (np. jadem owadów błonkoskrzydłych – pszczół, os) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne.
Powyższych reakcji można uniknąć przerywając czasowo stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, jednakże pojawiają się ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Niewydolność wątroby
Rzadko, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. Zaleca się odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego u pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub wystąpiła żółtaczka (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane").

Kaszel
W trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem, może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, ustępujący bez leczenia po odstawieniu produktu.
W przypadku diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

Hiperkaliemia
Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem, obserwowano u niektórych pacjentów zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, niewyrównanej cukrzycy, jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, lub jednoczesnego stosowania produktów powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów jest konieczne, zaleca się systematyczne oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość
Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia oraz niedokrwistość mogą wystąpić u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka neutropenię obserwuje się rzadko. Wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania peryndoprylu u pacjentów z chorobami tkanki łącznej (kolagenozy naczyń), przyjmujących leki immunopresyjne, allopurynol lub prokainamid, a także, gdy czynniki te współistnieją, w szczególności, jeśli uprzednio występowały zaburzenia czynności nerek.
W niektórych przypadkach u tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe

sprawdzanie ilości leukocytów. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji.

Rasa
Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.
Podobnie do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie
U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Ikarium Forte może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwalnianej reniny.
Podawanie produktu należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Pacjenci z cukrzycą
U osób z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

Lit
Nie jest zalecane przyjmowanie peryndoprylu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas
Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas
Wprawdzie u pacjentów leczonych peryndoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych osób może wystąpić hiperkaliemia.
Leki moczopędne oszczędzające potas, takie jak: spironolakton, triamteren czy amiloryd, a także suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z ww. produktami. Jeśli jednak jest to wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy zachować szczególną ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki moczopędne
W przypadku pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego na początku terapii inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia hipotonii można zmniejszyć odstawiając leki moczopędne, wyrównując zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Lit
W czasie jednoczesnego przyjmowania inhibitorów ACE i litu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania litu z peryndoprylem, a w przypadku, gdy jest to konieczne, należy systematycznie oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może nasilać już zwiększone ryzyko działania toksycznego litu podczas stosowania inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe
Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może powodować nasilone działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Dotyczy to zwłaszcza pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę
Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz, działając addycyjnie, powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia czynności nerek.
Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem rozwoju niewydolności nerek (np. w podeszłym wieku lub odwodnionych).

Leki przeciwnadciśnieniowe oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne
Stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny, innych azotanów lub leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki sympatykomimetyczne
Produkty lecznicze działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Leki przeciwpsychotyczne/trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/środki znieczulające ogólnie
Stosowanie powyższych produktów równocześnie z peryndoprylem zwiększa ryzyko dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany
Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwpłytkowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie należy stosować Ikarium Forte u kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.
W przypadku planowania ciąży lub jej stwierdzenia należy jak najszybciej zmienić sposób leczenia.
Brak jest odpowiednio kontrolowanych, wystarczająco liczebnych badań u ludzi, niemniej w kilku przypadkach narażenia na lek w czasie pierwszego trymestru ciąży nie odnotowano jakichkolwiek wad rozwojowych związanych z toksycznym działaniem na płód opisanym poniżej.
Peryndopryl jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.
Podawanie Ikarium Forte w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko uszkodzenia płodu (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i ryzyko toksycznego działania na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie").
W przypadku narażenia na peryndopryl począwszy od drugiego trymestru ciąży należy przeprowadzać badania USG nerek i czaszki u płodu.

Karmienie piersią
Nie określono czy peryndopryl przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W niektórych przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością:
bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Zaburzenia psychiczne:
niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego:
często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje;
bardzo rzadko: uczucie splątania.

Zaburzenia oka:
często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:
często: szumy uszne.

Zaburzenia serca i naczyń:
często: niedociśnienie tętnicze, w tym objawowe niedociśnienie tętnicze;
bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
często: kaszel, duszność;
niezbyt często: skurcz oskrzeli;
bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:
często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia;
niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej;
bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
często: skurcze mięśni.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
często: wysypka, świąd;

niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”);
bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
niezbyt często: niewydolność nerek;
bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
często: astenia;
niezbyt często: nadmierne pocenie.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii były obserwowane bardzo rzadko. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej obserwowano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Badania diagnostyczne:
Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu i (lub) hiperkaliemia, która ustępuje po odstawieniu produktu, szczególnie w przypadku niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.
Odnotowano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne:
W okresie randomizacyjnym badania EUROPA odnotowano jedynie poważne działania niepożądane. Występowały one u niewielkiej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) na 6122 pacjentów przyjmujących peryndopryl oraz u 12 (0,2%) na 6107 pacjentów w grupie placebo. Wśród pacjentów przyjmujących peryndopryl, u 6 pacjentów obserwowano hipotonię, u 3 pacjentów obrzęk naczynioruchowy, nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Większa liczba pacjentów wycofała się z badania z powodu kaszlu, hipotonii lub innego rodzaju reakcji nietolerancji w grupie przyjmujących peryndopryl niż w grupie placebo, odpowiednio: 6,0 % (n=366) względem 2,1 % (n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.
Po przedawkowaniu mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze; wstrząs; bradykardia; zaburzenia elektrolitowe; niewydolność nerek; uczucie kołatania serca; tachykardia; kaszel; zawroty głowy; hiperwentylacja; niepokój.
W razie przedawkowania produktu pacjenta należy umieścić w szpitalu i zastosować leczenie objawowe oraz monitorować podstawowe parametry życiowe. Należy stale oznaczać stężenia kreatyniny i elektrolitów w surowicy krwi.

Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze należy ułożyć pacjenta w pozycji jak we wstrząsie oraz podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Należy rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) katecholamin (we wlewie dożylnym).
W przypadku bradykardii opornej na leczenie zaleca się zastosowanie elektrostymulacji serca.
Peryndopryl można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; inhibitory konwertazy angiotensyny.
Kod ATC: C09AA04
Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II. Hamując powstawanie angiotensyny II, ogranicza jej bezpośrednie działanie kurczące mięśnie gładkie tętniczek oraz zapobiega rozkładowi bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych hektapeptydów.
Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie zwrotnego wydzielania reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Inaktywacja enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory konwertazy angiotensyny, przyczynia się także do zwiększenia aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to również aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm jest odpowiedzialny za obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).
Peryndopryl jest prolekiem. Działa poprzez swój czynny metabolit – peryndoprylat, inne metabolity nie wykazują działania hamującego ACE *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze
Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.
Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego krwi. W następstwie tego zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość akcji serca.
Przepływ krwi przez nerki na ogół zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmieniony.
Działanie przeciwnadciśnieniowe jest maksymalne w okresie od 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.
Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, prawidłowe ciśnienie krwi występuje w ciągu miesiąca, a następnie utrzymuje się bez występowania zjawiska tachyfilaksji.
Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt „z odbicia".
Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.
Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl ma działanie rozszerzające naczynia. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza wskaźnik grubości błony środkowej do światła w małych tętnicach.
Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów powoduje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i tiazydu zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leczenie środkiem moczopędnym.

Niewydolność serca
Ikarium Forte zmniejsza pracę serca poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego.
W badaniach wykonanych u pacjentów z niewydolnością serca wykazano następujące działanie produktu:
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.

Badania porównawcze, po pierwszym podaniu dawki 2 mg produktu pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, nie wykazały objawów istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby badanie kliniczne EUROPA obejmowało 4-letni okres obserwacji.
12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat przydzielono losowo do dwóch grup: 6110 pacjentów otrzymało peryndopryl w dawce 8 mg, a 6108 otrzymało placebo. Pacjenci biorący udział w badaniu mieli udokumentowaną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem, 90% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację wieńcową. Większość pacjentów otrzymywała badany produkt dodatkowo do tradycyjnego leczenia, włączając leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów oraz beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez zgonu i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę wykazało znamienne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 1,9% (zmniejszenie ryzyka względnego o 20% (95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano bezwzględne zmniejszanie ryzyka wynoszące 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Dostępność biologiczna wynosi od 65% do 70%.
Około 20% całej wchłoniętej ilości peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, który jest czynny farmakodynamicznie, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są aktywne. Okres półtrwania peryndoprylatu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.
Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu Ikarium Forte należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.
Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Substancja ta w małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (stopień wiązania peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny jest mniejszy od 30%), a stopień wiązania z białkami zależy od stężenia substancji w osoczu.
Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny prowadzi do tego, że „efektywny" okres półtrwania wynosi 25 godzin, co powoduje, iż stan równowagi następuje w ciągu 4 dni.
Po podaniu wielokrotnym, nie obserwuje się akumulacji peryndoprylu.
Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. Pożądane jest skorygowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek, w zależności od stopnia jej nasilenia (klirensu kreatyniny).
Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.
U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania" oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.
W badaniach toksykologicznych (przeprowadzonych na szczurach i małpach) podczas podawania długotrwałego, doustnie, narządem docelowym były nerki. Występowało ich odwracalne uszkodzenie.
Badania toksykologicznego wpływu na reprodukcję (przeprowadzone na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnienie okresu rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wrodzonych wad rozwojowych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie przed- i pourodzeniowej śmiertelności.
Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium lub PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek) lub 60 tabletek (6 blistrów po 10 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14046

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.07.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO