

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COVERSYL 2 mg, δισκία

COVERSYL 4 mg, δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

COVERSYL 2 mg:

2 mg perindopril tert-butylamine salt, που ισοδυναμούν με 1,669 mg perindopril

Κάθε δισκίο περιέχει:

2 mg perindopril tert-butylamine salt, που ισοδυναμούν με 1,669 mg perindopril

COVERSYL 4 mg:

4 mg perindopril tert-butylamine salt, που ισοδυναμούν με 3,338 mg perindopril

Κάθε δισκίο περιέχει:

4 mg perindopril tert-butylamine salt, που ισοδυναμούν με 3,338 mg perindopril

Για τα έκδοχα, βλέπε Ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση:

Θεραπεία της υπέρτασης.

Καρδιακή Ανεπάρκεια:

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Μείωση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη του COVERSYL να γίνεται μία φορά την ημέρα, το πρωί πριν από το φαγητό.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενή (βλέπε 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση») και με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Υπέρταση:

Το COVERSYL μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες

αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 4 mg σε μία λήψη το πρωί.

Οι ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (συγκεκριμένα με νεφραγγειακή υπέρταση, μείωση άλατος και/ή όγκου αίματος, καρδιακή αντιρρόπηση ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να εμφανίσουν εκτεταμένη μείωση της πίεσης του αίματος μετά την πρώτη δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 2 mg και η έναρξη της αγωγής να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 8 mg σε μία λήψη την ημέρα μετά από ένα μήνα αγωγής.

Μετά από την έναρξη της αγωγής με COVERSYL μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα διουρητικά. Συνεπώς συνιστάται προσοχή, αφού αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μείωση όγκου αίματος και/ή άλατος.

Αν είναι δυνατόν, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής με COVERSYL (βλέπε ενότητα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Οι υπερτασικοί ασθενείς που δεν μπορούν να διακόψουν την αγωγή με διουρητικό, θα πρέπει να αρχίζουν την αγωγή με COVERSYL με μία δόση των 2 mg. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Η επακόλουθη δοσολογία του COVERSYL θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της πίεσης του αίματος. Εάν χρειαστεί, μπορεί να αρχίσει και πάλι η αγωγή με διουρητικό.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, συνιστάται η έναρξη της αγωγής με τη δοσολογία των 2 mg, η οποία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 4 mg μετά από ένα μήνα και στη συνέχεια στα 8 mg αν είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία (βλέπε ακόλουθο πίνακα).

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια:

Η έναρξη της αγωγής με COVERSYL, το οποίο γενικά συνδυάζεται με μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό και/ή διγοξίνη και/ή β-αποκλειστή, συνιστάται να γίνεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με συνιστώμενη αρχική δόση 2 mg σε μία λήψη το πρωί. Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 2 mg σε διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων έως τα 4 mg μία φορά την ημέρα, εφόσον είναι ανεκτή. Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική ανταπόκριση του κάθε ασθενή.

Στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και σε άλλους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου (ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και με τάση να έχουν διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με διουρητικά και/ή αγωγή με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες), η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από προσεκτική επίβλεψη (βλέπε 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος με ή χωρίς υπονατρίαμια, ασθενείς με υποογκαιμία ή ασθενείς που έχουν λάβει ισχυρή διουρητική αγωγή θα πρέπει να διορθώσουν αυτές τις καταστάσεις, αν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της αγωγής με COVERSYL. Η πίεση του αίματος, η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με COVERSYL (βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Η έναρξη της αγωγής με COVERSYL θα πρέπει να γίνεται με τη δόση των 4 mg μία φορά την ημέρα για δυο εβδομάδες και στη συνέχεια να αυξάνεται στα 8 mg μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία και εφόσον η δόση των 4 mg είναι καλά ανεκτή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 2 mg μία φορά την ημέρα για μία εβδομάδα, στη συνέχεια 4 mg μία φορά την ημέρα την επόμενη εβδομάδα, πριν αυξηθεί η δόση έως τα 8 mg μία φορά την ημέρα ανάλογα με τη νεφρική

λειτουργία (βλέπε Πίνακα 1 “Προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια”). Η δόση πρέπει να αυξάνεται μόνο εφόσον η προηγούμενη χαμηλότερη δόση είναι καλά ανεκτή.

Προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια:

Η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να βασίζεται στην κάθαρση της κρεατινίνης όπως περιγράφεται στον πίνακα 1 που ακολουθεί:

Πίνακας 1: προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια

<u>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</u>	<u>Συνιστώμενη δόση</u>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg ημερησίως
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg ημερησίως
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg κάθε δεύτερη μέρα
Ασθενείς σε αιμοκάθαρση * $Cl_{CR} < 15$	2 mg την ημέρα της αιμοκάθαρσης

* Η απέκκριση της περινδοπριλάτης με την αιμοκάθαρση είναι 70 ml/min. Οι ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση θα πρέπει να λαμβάνουν τη δόση μετά την αιμοκάθαρση.

Προσαρμογή της δοσολογίας στην ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε ενότητες 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Παιδιατρική χρήση:

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για χρήση σε παιδιά. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην περινδοπρίλη, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.6 «Κύηση και γαλουχία»).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Εάν παρουσιασθεί επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης (μείζον ή όχι) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα αγωγής με περινδοπρίλη, πρέπει να γίνει προσεκτική εκτίμηση του λόγου οφέλους/κινδύνου πριν τη συνέχιση της αγωγής.

Υπόταση

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, για παράδειγμα λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε ενότητες 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης» και 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς συσχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, πράγμα που αντικατοπτρίζεται από τη χορήγηση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης, η έναρξη της αγωγής και η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 4.8

«Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να λάβει φυσιολογικό ορό με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική απάντηση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες μπορούν συνήθως να χορηγηθούν χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Σε ορισμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να συμβεί επιπρόσθετη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με το COVERSYL. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν αποτελεί λόγο για τη διακοπή της αγωγής. Αν η υπόταση γίνει συμπτωματική, ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με COVERSYL.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως ισχύει και για τους άλλους αναστολείς ΜΕΑ, το COVERSYL θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αορτική στένωση ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min), η αρχική δοσολογία της περινδοπρίλης θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενή (βλέπε 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης») και στη συνέχεια ως συνάρτηση της ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για τους ασθενείς αυτούς (βλέπε 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά από την έναρξη της αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση δόσεων. Δεδομένου ότι η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι παράγοντας συνεισφοράς στα προαναφερθέντα, πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής με COVERSYL.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο, εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδίως όταν το COVERSYL χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί ελάττωση της δοσολογίας και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του COVERSYL.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Μεταμόσχευση νεφρού:

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του COVERSYL σε ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερευαισθησία / Αγγειοοίδημα:

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένου του COVERSYL (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το COVERSYL πρέπει οπωσδήποτε να διακόπτεται και θα πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που τα αντιισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα στο λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, απαιτείται η χορήγηση της κατάλληλης επείγουσας θεραπείας. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλάβει τη χορήγηση αδρεναλίνης και/ή τη διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης προκαλούν αγγειοοίδημα σε υψηλότερα ποσοστά σε μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) :

Σπανίως, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σπανίως, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ουδετεροπενία / Ακοκκιοκυτταραιμία / Θρομβοπενία / Αναιμία:

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Η περινδοπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη, ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως αν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες σε λίγες

περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν χρησιμοποιηθεί περινδοπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης.

Φυλή:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η περινδοπρίλη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανώς λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας:

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική / Αναισθησία:

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, το COVERSYL μπορεί να παρεμποδίσει το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Αν εμφανιστεί υπόταση που θεωρείται ότι οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία:

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή οι ασθενείς εκείνοι που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με αύξηση του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Εφόσον η χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Διαβητικοί ασθενείς:

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος ή ινσουλίνη θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ. (Βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Αντιδιαβητικά.)

Λίθιο:

Ο συνδυασμός του λιθίου με την περινδοπρίλη γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο:

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Κύηση και γαλουχία:

(Βλέπε ενότητα 4.3 «Αντενδείξεις» και ενότητα 4.6 «Κύηση και γαλουχία»).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά φάρμακα:

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα και ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος, είναι πιθανό να σημειωθεί υπερβολική πτώση στην αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα εμφάνισης υποτασικών φαινομένων μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις της περινδοπρίλης.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο: Παρόλο που τα επίπεδα του καλίου στον ορό συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία σε μερικούς από τους ασθενείς που λαμβάνουν περινδοπρίλη. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετένη ή αμιλορίδη), τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Συνεπώς ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε ενότητα 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Λίθιο:

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου και να επιτείνει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου που υφίσταται με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Η συγχορήγηση της περινδοπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα του λιθίου στον ορό (βλέπε ενότητα 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση ≥ 3 g/ημέρα:

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ. Επιπλέον, τα μη ΜΣΑΦ και οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αθροιστική επίδραση στην αύξηση του καλίου του ορού και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπανίως μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως σε ασθενείς με προβληματική νεφρική λειτουργία, όπως είναι τα ηλικιωμένα ή τα αφυδατωμένα άτομα.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά:

Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική επίδραση της περινδοπρίλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες:

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες από του στόματος) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αποκλειστές, νιτρώδη:

Η περινδοπρίλη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (όταν αυτό χρησιμοποιείται ως θρομβολυτικό), με θρομβολυτικά, β-αποκλειστές και/ή νιτρώδη.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / Αντιψυχωσικά / Αναισθητικά:

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε ενότητα 4.4).

Συμπαθομιμητικά φάρμακα:

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Το COVERSYL δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Όταν μία εγκυμοσύνη έχει προγραμματιστεί ή έχει επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να γίνεται αλλαγή σε άλλη εναλλακτική αγωγή το συντομότερο δυνατόν. Δεν έχουν γίνει ελεγχόμενες μελέτες με αναστολείς του ΜΕΑ σε ανθρώπους, αλλά σε περιορισμένο αριθμό περιστατικών με έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν φάνηκαν να υπάρχουν δυσμορφίες που να σχετίζονται με εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Η περινδοπρίλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Η παρατεταμένη έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλέπε 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»)

Σε περίπτωση έκθεσης στην περινδοπρίλη από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Γαλουχία:

Δεν είναι γνωστό εάν η περινδοπρίλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του COVERSYL σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια αγωγής με περινδοπρίλη και έχουν καταταχθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Όχι συχνές: διαταραχές της διάθεσης ή του ύπνου.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, παραισθησία.

Πολύ σπάνιες: σύγχυση.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Συχνές: διαταραχές της όρασης

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Συχνές: εμβοές

Καρδιαγγειακές διαταραχές:

Συχνές: υπόταση και επιδράσεις που σχετίζονται με την υπόταση.

Πολύ σπάνιες: αρρυθμία, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανότατα δευτερογενώς λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: βήχας, δύσπνοια

Όχι συχνές: βρογχόσπασμος

Πολύ σπάνιες: ηωσινοφιλική πνευμονία, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσγευσία, δυσπεψία, διάρροια, δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: ξηροστομία

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ σπάνιες: ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική είτε χολοστατική (βλέπε ενότητα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Όχι συχνές: αγγειοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, κνίδωση (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Πολύ σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Συχνές: μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: νεφρική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: ανικανότητα

Γενικές διαταραχές:

Συχνές: εξασθένηση

Όχι συχνές: εφίδρωση

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη, θρομβοπενία, λευκοπενία/ουδετεροπενία, και περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας ή πανκυτταροπενίας. Σε ασθενείς με συγγενή έλλειψη G-6PDH έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας (βλέπε ενότητα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παρακλινικές εξετάσεις:

Μπορεί να εμφανιστεί αύξηση στην ουρία του αίματος και στην κρεατινίνη του πλάσματος, αναστρέψιμη υπερκαλιαιμία κατά τη διακοπή, ιδίως αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και νεφραγγειακή υπέρταση. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης του ορού έχει αναφερθεί σπάνια.

Κλινικές μελέτες:

Κατά τη διάρκεια της περιόδου τυχαιοποίησης της μελέτης EUROPA, καταγράφηκαν μόνο οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λίγοι ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 16 (0,3%) από τους 6122 ασθενείς που έλαβαν περινδοπρίλη και 12 (0,2%) από τους 6107 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν περινδοπρίλη, παρατηρήθηκε υπόταση σε 6 ασθενείς, αγγειοοίδημα σε 3 ασθενείς και αιφνίδια καρδιακή ανακοπή σε 1 ασθενή. Περισσότεροι ασθενείς αποσύρθηκαν λόγω βήχα, υπότασης ή άλλης δυσανεξίας στην περινδοπρίλη από ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, 6,0% (n=366) έναντι 2,1% (n=129) αντίστοιχα.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα στοιχεία για την υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένα. Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτασίνης ΙΙ και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περινδοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. (Βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, Ασθενείς σε αιμοκάθαρση.) Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

51 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: CO9A A04

Η περινδοπρίλη είναι ένας αναστολέας του ενζύμου το οποίο μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτασίνης ΜΕΑ). Το μετατρεπτικό ένζυμο, ή κινάση, είναι μία εξοπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης Ι στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτασίνη ΙΙ, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί τη μείωση της αγγειοτασίνης ΙΙ στο πλάσμα, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (μέσω αναστολής της αρνητικής ανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αφού το ΜΕΑ απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη, η αναστολή του ΜΕΑ επίσης οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλρικρεΐνης-κινίνης (συνεπώς και ενεργοποίηση του συστήματος της προσταγλανδίνης). Είναι πιθανό αυτός ο μηχανισμός να συνεισφέρει στην επίδραση που έχουν οι αναστολείς του ΜΕΑ στη μείωση της πίεσης και να ευθύνεται μερικώς για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (π.χ. βήχας).

Η περινδοπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περινδοπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες δεν έδειξαν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ΜΕΑ *in vivo*.

Υπέρταση:

Η περινδοπρίλη είναι αποτελεσματική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπια, μέτρια, σοβαρή, ενώ παρατηρείται μείωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η περινδοπρίλη μειώνει τις περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ως συνέπεια αυτού, αυξάνει η περιφερειακή ροή του αίματος χωρίς επίδραση στον καρδιακό ρυθμό.

Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά κανόνα, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)

συνήθως είναι αμετάβλητος.

Η αντιυπερτασική δραστηριότητα είναι μέγιστη στο διάστημα μεταξύ 4 έως 6 ωρών μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης και διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες: η επίδραση στη φάση ύφεσης είναι περίπου το 87-100% της επίδρασης στη φάση αιχμής.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνεται γρήγορα. Στους ασθενείς που αποκρίνονται στην αγωγή, η ομαλοποίηση επιτυγχάνεται μέσα σε ένα μήνα και παραμένει χωρίς την εμφάνιση ταχείας ανοσοποίησης.

Η διακοπή της αγωγής δεν οδηγεί σε φαινόμενο υποτροπής (rebound effect).

Η περινδοπρίλη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Στον άνθρωπο, η περινδοπρίλη επιβεβαιωμένα επιδεικνύει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Βελτιώνει την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και μειώνει το λόγο μέσου χιτώνα/αυλού των μικρών αρτηριών.

Η συνδυασμένη θεραπεία με θειαζιδικό διουρητικό έχει ως αποτέλεσμα συνεργία αθροιστικού τύπου. Ο συνδυασμός αναστολέα του MEA με θειαζιδική μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που υφίσταται λόγω της αγωγής με το διουρητικό.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Το COVERSYL μειώνει το καρδιακό έργο μέσω μείωσης του προφορτίου και του μεταφορτίου.

Μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δείξει:

- μείωση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας,
- μείωση των συνολικών περιφερειακών αρτηριακών αντιστάσεων,
- αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση του καρδιακού δείκτη.

Σε συγκριτικές μελέτες, η πρώτη χορήγηση 2 mg COVERSYL σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια δεν συνδέθηκε με σημαντική μείωση της πίεσης του αίματος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο:

Η μελέτη EUROPA ήταν μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου κλινική μελέτη που διήρκεσε 4 χρόνια.

Τυχαιοποιήθηκαν δώδεκα χιλιάδες διακόσιοι δέκα οκτώ (12218) ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών σε περινδοπρίλη 8 mg (n=6110) ή σε εικονικό φάρμακο (n=6108).

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε στοιχεία στεφανιαίας νόσου χωρίς κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, 90% των ασθενών είχαν προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενη στεφανιαία επαναγγείωση. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία, που περιλάμβανε αναστολείς αιμοπεταλίων, υπολιπιδαιμικούς παράγοντες και β-αποκλειστές.

Το κύριο κριτήριο αξιολόγησης αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο σημείο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή της καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη. Η αγωγή με περινδοπρίλη 8 mg μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 1,9% (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20%, 95%CI [9,4 - 28,6] – p<0,001).

Στους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης, παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση κατά 2,2 % που αντιστοιχεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 22,4% (95%CI [12,0 - 31,6] – p<0.001) στο πρωτεύον τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

52 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 65 έως 70 %.

Περίπου το 20% της συνολικής ποσότητας της περινδοπρίλης που απορροφάται μετατρέπεται σε περινδοπριλάτη, το δραστικό μεταβολίτη της. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει πέντε άλλους μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα είναι ίση με 1 ώρα. Η μέγιστη συγκέντρωσή της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, το COVERSYL πρέπει να χορηγείται από του στόματος σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση το πρωί πριν από το φαγητό.

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι χαμηλή (η δέσμευση της περινδοπριλάτης στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι μικρότερη από 30%), αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της.

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 3 έως 5 ώρες. Ο διαχωρισμός της περινδοπριλάτης που είναι συνδεδεμένη με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης οδηγεί σε ημιπερίοδο ζωής «δραστικής» απέκκρισης 25 ωρών, ενώ τα σταθερά πλασματικά επίπεδα επιτυγχάνονται σε 4 ημέρες.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση περινδοπρίλης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητό να γίνεται ανάλογα με το βαθμό της ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης).

Η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 ml/min.

Η κινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται σε ασθενείς με κίρρωση: η απέκκριση του μητρικού μορίου από το ήπαρ υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε επίσης τις ενότητες 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

53 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (αρουραίοι και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιογόνος δράση σε μελέτες *in vitro* ή *in vivo*.

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (αρουραίοι, ποντικοί, κόνικλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κόνικλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας.

Δεν έχει σημειωθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

61 Κατάλογος εκδόχων

COVERSYL 2 mg: Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, λακτόζη μονοϋδρική, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, στεατικό μαγνήσιο.

COVERSYL 4 mg: Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, λακτόζη μονοϋδρική, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, στεατικό μαγνήσιο, λάκα συμπλόκων αργιλίου – χαλκού με χλωροφυλλίνες (E 141 ii).

62 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

63 Διάρκεια ζωής


2 χρόνια.

64 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25°C και μακριά από τα παιδιά.

65 Φύση και συστατικά του περιέκτη

COVERSYL 2 mg: Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία σε 1 θήκη PVC/αλουμινίου. Κουτί των 30 δισκίων.

COVERSYL 4 mg: Ανοιχτά πράσινα, επιμήκη, μη επικαλυμμένα δισκία, με το διακριτικό  στη μία μεγάλη επιφάνεια και με κατακόρυφη εγκοπή στις δύο κάθετες πλευρές σε 1 θήκη PVC / αλουμινίου. Κουτί των 30 δισκίων.

66 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Λ. Συγγρού 181

171 21 Ν. Σμόρνη

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

COVERSYL 2 mg: 20373/9.6.2005

COVERSYL 4 mg: 20371/9.6.2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ