

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coversyl 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Περινδοπρίλη αργινίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3,395 mg περινδοπρίλης που αντιστοιχεί σε 5 mg περινδοπρίλης αργινίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 72,58 μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό πράσινο, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με το σήμα *☞ χαραγμένο στη μία μεγάλη επιφάνεια και με κατακόρυφη εγκοπή στις δύο κάθετες πλευρές. Το δισκίο μπορεί να διχοτομηθεί σε ίσες δόσεις.

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

Δοσολογία

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.4) και με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

-Υπέρταση:

Το Coversyl μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 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 2,5 mg και η έναρξη της αγωγής να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 10 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 παράγραφο 4.4).

Οι υπερτασικοί ασθενείς που δεν μπορούν να διακόψουν την αγωγή με διουρητικό, θα πρέπει να αρχίζουν την αγωγή με Coversyl με μία δόση των 2,5 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 2,5 mg, η οποία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 5 mg μετά από ένα μήνα και στη συνέχεια στα 10 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 2,5 mg σε μία λήψη το πρωί. Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά από 2 εβδομάδες έως τα 5 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 παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, 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 παράγραφο 4.4).

-Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Η έναρξη της αγωγής με Coversyl θα πρέπει να γίνεται με τη δόση των 5 mg μία φορά την ημέρα για δυο εβδομάδες και στη συνέχεια να αυξάνεται στα 10 mg μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία και εφόσον η δόση των 5 mg είναι καλά ανεκτή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 2,5 mg μία φορά την ημέρα για μία εβδομάδα, στη συνέχεια 5 mg μία φορά την ημέρα την επόμενη εβδομάδα, πριν αυξηθεί η δόση έως τα 10 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.

Ειδικός πληθυσμός

Ασθενείς με 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

| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) | Συνιστώμενη δόση |
|------------------------------|-----------------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$ | 5 mg ημερησίως |
| $30 < Cl_{CR} < 60$ | 2,5 mg ημερησίως |
| $15 < Cl_{CR} < 30$ | 2,5 mg κάθε δεύτερη μέρα |
| Ασθενείς σε αιμοκάθαρση * | |
| $Cl_{CR} < 15$ | 2,5 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.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της περινδοπριλίνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Τα ισχύοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις ως προς τη δοσολογία.

Συνεπώς η χρήση σε παιδιά και σε εφήβους δεν συνιστάται.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από το στόμα

Συνιστάται η λήψη του Coversyl μία φορά την ημέρα, το πρωί, πριν από γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην Παράγραφο 6.1 ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Coversyl με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικενη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνηςβλέπε. Το Coversyl δεν πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλέπε παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 παραγράφους 4.5 και 4.8). 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 παραγράφους 4.2 και 4.8). 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 διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) 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 ενότητα 4.2) 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 παράγραφο 4.8).

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.

Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.3). Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ενισχυτικός παράγοντας. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι πιθανόν να εμφανιστεί και με ελάχιστες μόνο μεταβολές στην κρεατινίνη ορού ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας.

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 παράγραφο 4.8). 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 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 παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν με κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν αξονική τομομογραφία κοιλιακής χώρας ή υπερηχογράφημα ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, οι οποίοι προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου για αγγειοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής με περινδοπρίλη. Εάν η αγωγή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι 36 ώρες από την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με αναστολείς της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοτρίλη), αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και γλιπτίνες (π.χ. λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για αγγειοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς επιδείνωση του αναπνευστικού) (βλέπε παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ξεκινά αγωγή με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη) σε ασθενή που λαμβάνει ήδη αγωγή με έναν αναστολέα του ΜΕΑ.βλέπεβλέπε

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 θειϊκή 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.

Αναφυλακτοειδείς 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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

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(π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

Φυλή:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοίδημα 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 περindoπρίλης, οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία επειδή αναστέλλουν την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Η επίδραση συνήθως δεν είναι σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (>70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετένη ή αμιλοριδίη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, κοτριμοξαζόλη γνωστή επίσης και ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) και ειδικά ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και θα πρέπει να παρακολουθούνται το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διαβητικοί ασθενείς:

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικούς παράγοντες από το στόμα ή ινσουλίνη θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο:

Ο συνδυασμός του λιθίου με την περindoπρίλη γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Καλιοσυντηρητικά φάρμακα, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα καλιούχων αλάτων

Ο συνδυασμός της περindoπρίλης με καλιοσυντηρητικά φάρμακα, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα καλιούχων αλάτων γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης δεν συνιστάται. (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Γενικά, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επομένως δεν συνιστάται η χρήση αυτών των προϊόντων.

Κύηση:

Θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινάει κατά την κύηση. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, ανάλογα με την περίπτωση, να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Έκδοχα:

Λόγω της ύπαρξης λακτόζης, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας στην ολική λακτάση δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Επίπεδα νατρίου

Το Coversyl περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμιπρίλη /βαλσαρτάνη μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής με περινδοπρίλη. Η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και γλιπτίνες (π.χ. λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία

Αν και το κάλιο στον ορό συνήθως παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Coversyl 5mg. Κάποια φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: αλισκιρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετένη ή αμιλοριδία), αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί

παράγοντες, όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη και κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη), καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι δρα ως διουρητικό που προστατεύει το κάλιο, όπως η αμιλορίδη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Επομένως, ο συνδυασμός του Coversyl 5mg με τα προαναφερθέντα φάρμακα δε συνιστάται. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Συγχορήγηση φαρμάκων που αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3):

Αλισκιρένη:

Σε ασθενείς με διαβήτη ή με νεφρική ανεπάρκεια, κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Εξωσωματικές αγωγές:

Οι εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θεϊκή δεξτράνη, λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρών αντιδράσεων αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μια τέτοια θεραπεία απαιτείται θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της χρησιμοποίησης μιας μεμβράνης αιμοκάθαρσης διαφορετικού τύπου ή ενός αντιϋπερτασικού παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας.

βλέπε

Συγχορήγηση φαρμάκων που δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4):

Αλισκιρένη:

Σε ασθενείς άλλων εκτός των διαβητικών ή των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, κίνδυνο υπερκαλιαιμίας και αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Συγχορήγηση θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης:

Έχει αναφερθεί, στη βιβλιογραφία, ότι, σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβήτη με βλάβη του οργάνου σε τελικό στάδιο, η συγχορήγηση θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ και με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης συνοδεύεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπής, υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χρήση θεραπείας μόνο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (συνδυάζοντας π.χ. αναστολέα του ΜΕΑ και ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II) πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις που καθορίζονται ατομικά, κάτω από στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης.

Εστραμουστίνη:

Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).

βλέπε

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά. (π.χ. τριαμετέρενη, αμιλορίδη ...)*, κάλιο (άλατα)

Υπερκαλιαιμία (δύνητικά θανατηφόρα), ειδικά σε συνδυασμό με νεφρική ανεπάρκεια (αθροιστικές υπερκαλιαιμικές επιδράσεις).

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση παρόλα αυτά ενδείκνυται πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Για τη χρήση με σπιρονολακτόνη σε καρδιακή ανεπάρκεια δείτε παρακάτω.

Λίθιο:

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα. 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 παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση που απαιτεί ειδική μέριμνα:

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνες, από το στόμα υπογλυκαιμικοί παράγοντες):

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συγχορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνη, από το στόμα υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να προκαλέσει μια αυξημένη επίδραση στη μείωση της γλυκαιμίας με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε πιο πιθανό να συμβεί κατά τις πρώτες εβδομάδες συγχορήγησης και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Μπακλοφένη:

Αυξημένη αντιυπερτασική επίδραση. Να παρακολουθείται η πίεση του αίματος και να προσαρμόζεται η αντιυπερτασική δοσολογία εάν είναι απαραίτητο.

Μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά:

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα εκείνοι με μείωση του όγκου αίματος και/ή άλατος, μπορεί να εκδηλώσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μετά την έναρξη θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα υποτασικής δράσης μπορεί να περιοριστεί με τη διακοπή του διουρητικού, αυξάνοντας τον όγκο αίματος ή με την πρόσληψη αλάτων πριν από την έναρξη θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικές δόσεις περindoπρίλης.

Κατά την αρτηριακή υπέρταση, όταν προηγούμενη διουρητική θεραπεία μπορεί να έχει προκαλέσει μείωση του όγκου αίματος/άλατος, είτε πρέπει να διακοπεί το διουρητικό πριν την έναρξη χορήγησης του αναστολέα του ΜΕΑ, περίπτωση κατά την οποία μπορεί στη συνέχεια να χορηγηθεί εκ νέου μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό, είτε πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ σε χαμηλή δόση και προοδευτικά να αυξηθεί.

Κατά τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με διουρητικό, η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να ξεκινά με πολύ χαμηλή δόση, πιθανά μετά τη μείωση της δόσης του συνδυαζόμενου μη καλιοσυντηρητικού διουρητικού.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης) πρέπει να παρακολουθείται κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (επλερενόνη, σπιρονολακτόνη)

Με επλερενόνη ή σπιρονολακτόνη με δόσεις μεταξύ 12,5 mg έως 50 mg ανά ημέρα και με χαμηλές δόσεις των αναστολέων ΜΕΑ:

Στην αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III ή IV (κατά NYHA) με κλάσμα εξώθησης <40%, και με προηγούμενη αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ και διουρητικά της αγκύλης, υπάρχει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας δυνητικά θανατηφόρος, κυρίως σε περίπτωση παράβλεψης των συνταγογραφικών συστάσεων για αυτό το συνδυασμό.

Πριν την έναρξη της αγωγής, ελέγξτε την απουσία υπερκαλιαιμίας και νεφρικής ανεπάρκειας.

Συστήνεται στενή παρακολούθηση κατά την έναρξη της αγωγής για καλιαμία και κρεατιναιμία, μία φορά την εβδομάδα κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής και στη συνέχεια μία φορά κάθε μήνα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δόση ≥ 3 g/ημέρα:

Όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλαδή ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικοί ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

βλέπε

Συγχορήγηση που απαιτεί κάποια μέριμνα:

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.

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.

Χρυσός:

Νιτριτοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (sodium aurothiomalate) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δε συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν οδηγούν σε συμπεράσματα. Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, ανάλογα με την περίπτωση, να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία:

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Coversyl κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Coversyl δε συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή προώρων βρεφών.

Γονιμότητα

Δεν σημειώθηκε επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα ή τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Coversyl δεν ασκεί άμεση επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, είναι όμως δυνατόν να εκδηλωθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, σε ορισμένους ασθενείς, λόγω της χαμηλής αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής ή σε συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

Κατά συνέπεια, η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών μπορεί να διαταραχθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:

Το προφίλ ασφάλειας της περινδοπρίλης συνάδει με το προφίλ ασφάλειας των αναστολέων του ΜΕΑ:
- Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και που παρατηρήθηκαν με την περινδοπρίλη είναι: ζάλη, πονοκέφαλος, παραισθησία, ίλιγγος, οπτικές διαταραχές, εμβοές, υπόταση, βήχας, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσγευσία, δυσπεψία, ναυτία, έμετος, κνησμός, εξάνθημα, μυϊκές κράμπες και εξασθένηση.

β. Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή μετεγκριτικής χρήσης περινδοπρίλης και έχουν καταταχθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα |
|--|---|-------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ηωσινοφιλία | Όχι συχνή* |
| | Ακοκκιοκυτταραιμία ή πανκυτταροπενία | Πολύ σπάνια |
| | Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη | Πολύ σπάνια |
| | Λευκοπενία/ ουδετεροπενία | Πολύ σπάνια |
| | Αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6PDH (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| | Θρομβοπενία | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) | Σπάνια |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπογλυκαιμία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5) | Όχι συχνή* |
| | Υπερκαλιαιμία, αναστρέψιμη με τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.4) | Όχι συχνή* |
| | Υπονατρίαζα | Όχι συχνή* |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Κατάθλιψη | Όχι συχνή* |
| | Διαταραχές της διάθεσης | Όχι συχνή |
| | Διαταραχή του ύπνου | Όχι συχνή |

| MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα |
|---|--|-------------|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη | Συχνή |
| | Κεφαλαλγία | Συχνή- |
| | Παραισθησία | Συχνή |
| | Τλιγγος | Συχνή |
| | Υπνηλία | Όχι συχνή* |
| | Συγκοπή | Όχι συχνή* |
| | Σύγχυση | Πολύ σπάνια |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Οπτικές διαταραχές | Συχνή |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Εμβοές | Συχνή |
| Καρδιακές διαταραχές | Αίσθημα παλμών | Όχι συχνή* |
| | Ταχυκαρδία | Όχι συχνή* |
| | Στηθάγγη (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| | Αρρυθμία | Πολύ σπάνια |
| | Έμφραγμα μυοκαρδίου, πιθανά λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση) | Συχνή |
| | Αγγειίτιδα | Όχι συχνή* |
| | Έξαψη | Σπάνια* |
| | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πιθανά λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| | Φαινόμενο Raynaud | Μη γνωστή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Βήχας | Συχνή |
| | Δύσπνοια | Συχνή |
| | Βρογχόσπασμος | Όχι συχνή |
| | Ηωσινοφιλική πνευμονία | Πολύ σπάνια |
| | Ρινίτιδα | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Κοιλιακό άλγος | Συχνή |
| | Δυσκοιλιότητα | Συχνή |
| | Διάρροια | Συχνή |
| | Δυσγευσία | Συχνή |
| | Δυσπεψία | Συχνή |
| | Ναυτία | Συχνή |
| | Έμετος | Συχνή |
| | Ξηροστομία | Όχι συχνή |

| MedDRA Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα |
|--|--|-------------|
| | Παγκρεατίτιδα Παγκρεατίτιδα | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική ή χολοστατική (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Κνησμός | Συχνή |
| | Εξάνθημα | Συχνή |
| | Κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4) | Όχι συχνή |
| | Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα (βλέπε παράγραφο 4.4) | Όχι συχνή |
| | Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας | Όχι συχνή* |
| | Πεμφιγοειδείς φυσαλίδες | Όχι συχνή* |
| | Υπεριδρωσία | Όχι συχνή* |
| | Επιδείνωση ψωρίασης | Σπάνια* |
| | Πολύμορφο ερύθημα | Πολύ σπάνια |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυϊκές κράμπες | Συχνή- |
| | Αρθραλγία | Όχι συχνή* |
| | Μυαλγία | Όχι συχνή* |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Νεφρική ανεπάρκεια | Όχι συχνή |
| | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια | Σπάνια |
| | Ανουρία/Ολιγουρία | Σπάνια* |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Στυτική δυσλειτουργία | Όχι συχνή- |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένιση | Συχνή |
| | Θωρακικό άλγος | Όχι συχνή* |
| | Αίσθημα κακουχίας | Όχι συχνή* |
| | Περιφερικό οίδημα | Όχι συχνή* |
| | Πυρεξία | Όχι συχνή* |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση ουρίας αίματος | Όχι συχνή |
| | Αύξηση κρεατινίνης αίματος | Όχι συχνή * |
| | Αύξηση χολερυθρίνης αίματος | Σπάνια |
| | Αύξηση ηπατικών ενζύμων | Σπάνια |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Πτώση | Όχι συχνή* |

*Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητα συμβάντα που εντοπίζονται μέσω αυτόματης αναφοράς

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.

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ:+357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

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 χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτασίνης II και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περινδοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4). 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, απλός, κωδικός ATC: C09A A 04

Μηχανισμός δράσης

Η περινδοπρίλη είναι ένας αναστολέας του ενζύμου το οποίο μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτασίνης ΜΕΑ). Το μετατρεπτικό ένζυμο, ή κινάση, είναι μία εξοπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτασίνη II, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί τη μείωση της αγγειοτασίνης II 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 βραδυκίνηνη, η αναστολή του ΜΕΑ επίσης οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλλικρεΐνης-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 vitro*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 πειραματικής 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 ΜΕΑ με θειαζιδικό μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που υφίσταται λόγω της αγωγής με το διουρητικό.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η περινδοπρίλη 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 2,5 mg perindopril arginine 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.

Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της περινδοπρίλης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Σε ανοιχτή, μη συγκριτική κλινική μελέτη σε 62 παιδιά με υπέρταση, ηλικίας 2 έως 15 ετών, με ρυθμό σπειραματικής διήθησης > 30 ml/min/1,73 m², οι ασθενείς έλαβαν περινδοπρίλη με μέση δόση 0,07 mg/kg. Η δόση ήταν εξατομικευμένη ανάλογα με το προφίλ κάθε ασθενή και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης, με μέγιστη δόση τα 0,135 mg/kg/ημέρα.

59 ασθενείς ολοκλήρωσαν το διάστημα των τριών μηνών και 36 ασθενείς ολοκλήρωσαν το διάστημα επέκτασης της μελέτης, δηλαδή παρακολούθηθηκαν για 24 μήνες τουλάχιστον (μέση διάρκεια μελέτης: 44 μήνες).

Η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση παρέμειναν σταθερές από την ένταξη έως την τελική αξιολόγηση, σε ασθενείς που είχαν προηγούμενα ακολουθήσει άλλες αντιυπερτασικές αγωγές και μειώθηκαν σε ασθενείς που δεν ακολουθούσαν πριν άλλη αγωγή.

Πάνω από το 75% των παιδιών είχε συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κάτω από το 95^ο εκατοστημόριο, κατά την τελευταία αξιολόγηση.

Η ασφάλεια ήταν συναφής προς το γνωστό προφίλ ασφαλείας της περινδοπρίλης.

Δεδομένα κλινικής μελέτης για τον διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα.

Η περινδοπρίλη είναι ένα προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

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

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Αποβολή

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματος της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Ειδικός πληθυσμός

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη 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 ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 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 εμβρυικό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κόνικλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η γονιμότητα δεν διαταράχτηκε ούτε σε αρσενικούς ούτε σε θηλυκούς αρουραίους.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Μαλτοδεξτρίνη

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο (τύπου Α) άμυλο.

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Γλυκερόλη

Υπρομελλόζη

Χλωροφυλλίνη χαλκού

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Στεατικό μαγνήσιο

Διοξείδιο του τιτανίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκός περιέκτης από πολυπροπυλένιο που διαθέτει επιβραδυντή ροής και λευκό αδιαφανές πώμα εισχώρησης πολυαιθυλενίου με ξηραντική γέλη.

Κουτί των 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 ή 2 περιέκτες των 30), 84 (84 ή 3 περιέκτες των 28), 90 (90 ή 3 περιέκτες των 30), 100 (100 ή 2 περιέκτες των 50), 120 (120 ή 4 περιέκτες των 30) ή 500 δισκίων (500 ή 10 περιέκτες των 50).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Φραγκοκλησιάς 7
151 25 Μαρούσι

Κύπρος

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 51514/20-07-2011
Κύπρος: 20030

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 8 Δεκεμβρίου 2005
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας στην Ελλάδα: 20 Ιουλίου 2011

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 12 Ιανουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ