

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΛΟ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ COVERSYL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλέπε παράρτημα I)

Το Coversyl και οι συναφείς ονομασίες περιέχουν περινδοπρίλη, έναν γνωστό ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA), ο οποίος κυκλοφορεί στη Γαλλία, από το 1988, ως Coversyl 2 και 4 mg, σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση και σε περισσότερες από δέκα χώρες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ και της Ιαπωνίας. Η περινδοπρίλη ενδείκνυται επί του παρόντος για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Ιστορικό της τροποποίησης τύπου II μέσω της Διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRP)

Στον αρχικό φάκελο για την τροποποίηση τύπου II που υποβλήθηκε σε Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRP) (FR/H/246/01-02/001), ο αιτών ισχυρίστηκε την παρακάτω ένδειξη:

”Σταθερή στεφανιαία νόσος: Ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο”.

Η διατύπωση αυτή βασίστηκε σε μια σημαντική ελάττωση του σχετικού κινδύνου (RRR) της τάξης του 20% (95% CI [9,4; 28,6] $p=0.0003$) στο κύριο συνδυασμένο τελικό σημείο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (MI) και της καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη EUROPA. Διαπιστώθηκε η ωφέλιμη δράση της περινδοπρίλης για όλα τα μεμονωμένα υποστοιχεία του κύριου συνδυασμένου τελικού σημείου, παρόλο που μόνο η ελάττωση του κινδύνου των «μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου» επέδειξε στατιστική σημαντικότητα.

Στην τελική έκθεση αξιολόγησης (της 14.02.2005), η ένδειξη που προτάθηκε από το Κράτος Μέλος Αναφοράς (ΚΜΑ) περιοριζόταν στην «**Ελάττωση του κινδύνου περιοδικών εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς που έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου**» λαμβάνοντας υπόψη ότι διαπιστώθηκε ελάττωση του κινδύνου μόνο για το στοιχείο «μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου» του κύριου τελικού σημείου και ότι η δράση της περινδοπρίλης έχει καταδειχθεί σαφώς μόνο σε ασθενείς με προηγούμενα εμφράγματα μυοκαρδίου. Ο αιτών, στη συνέχεια, απέστειλε στις 23.02.2005 ένα έγγραφο θέσης σε όλα τα κράτη μέλη δηλώνοντας ότι η ένδειξη που προτάθηκε από το ΚΜΑ δεν έγινε αποδεκτή και ότι πρέπει να εγκριθεί μια ευρύτερη ένδειξη που να καλύπτει τον πληθυσμό της μελέτης, συγκεκριμένα η ακόλουθη:

”Σταθερή στεφανιαία νόσος: Ελάττωση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης”.

Η ένδειξη αυτή έλαβε την υποστήριξη πολλών Ενδιαφερόμενων Κρατών Μελών. Στο τέλος της Διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης (ΔΑΑ), τα ΕΚΜ διαφώνησαν ως προς τη διατύπωση ένδειξης που να καλύπτει επαρκώς τα στοιχεία της έρευνας EUROPA. Μια επίσημη παραπομπή για διαιτησία κοινοποιήθηκε από τις Κάτω Χώρες στην CHMP στις 17.03.2005. Η CHMP ενέκρινε τον ακόλουθο κατάλογο ερωτημάτων (LoQ) τον Απρίλιο του 2005:

- 1.- Ο αιτών πρέπει να αιτιολογήσει την προτεινόμενη ένδειξη βάσει των αποτελεσμάτων της δοκιμής EUROPA, καθώς και βάσει σχετικής δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) όσον αφορά τους ασθενείς που πρόκειται να συμπεριληφθούν και τους στόχους της θεραπείας. Ο αιτών θα πρέπει να επικεντρωθεί συγκεκριμένα σε ασθενείς με ιστορικό επαναγγείωσης, χωρίς όμως ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς ο πληθυσμός αυτός δεν παρουσιάζει ομοιογένεια όσον αφορά τη σοβαρότητα της βλάβης, την τεχνική επαναγγείωσης και τη συνοδευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα του πληθυσμού αυτού είναι λιγότερο πειστικά και ενδέχεται να υπάρξει ανάγκη διαφοροποίησης του κινδύνου πριν από τη συμπερίληψη της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών στη διατύπωση της ένδειξης.
- 2.- Το δεύτερο ερώτημα αφορά τη δυνατότητα να επεκταθεί η ωφέλιμη δράση πέραν της ελάττωσης μόνο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου στην ελάττωση των καρδιακών επεισοδίων γενικά. Παρατηρήθηκε συνέπεια μεταξύ των ποικίλων στοιχείων του κύριου τελικού σημείου, παρόλο που

στατιστική σημαντικότητα επιτεύχθηκε μόνο για την πρόληψη των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Επίσης, η δράση ήταν σημαντική σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας. Για το σημείο αυτό απαιτείται περαιτέρω συζήτηση.

Αξιολόγηση της Κλινικής Αποτελεσματικότητας

Η υπό αναθεώρηση ένδειξη βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης EUROPA, μια δοκιμή που σχεδιάστηκε για να αξιολογηθούν οι δυνατότητες της περινδοπρίλης να μειώσει τον κίνδυνο του συνδυασμένου τελικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο χωρίς ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η θεραπεία με χορήγηση περινδοπρίλης άπαξ ημερησίως επέφερε σημαντική απόλυτη ελάττωση στο κύριο τελικό σημείο. Αυτό το όφελος ήταν στατιστικής σημαντικότητας για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, που αποτελεί ένα από τα στοιχεία του συνδυασμένου τελικού σημείου. Στα άλλα δύο στοιχεία παρατηρήθηκε ικανοποιητική τάση μη στατιστικής σημαντικότητας.

Καθώς ήταν αναμενόμενο να παρουσιάζει η υποομάδα ασθενών με ιστορικό επαναγγείωσης, χωρίς όμως ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ετερογένεια όσον αφορά τη σοβαρότητα της βλάβης, την τεχνική επαναγγείωσης και τις συνοδευτικές αγωγές, ζητήθηκε από τον αιτούντα να εξετάσει αυτό το θέμα, προκειμένου να αιτιολογήσει τη συμπερίληψη της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών στην προτεινόμενη ένδειξη.

Η εταιρεία παρείχε δεδομένα που κατέδειξαν ότι ο πληθυσμός αυτός δεν είναι πολύ ετερογενής, αλλά είναι, εν γένει, παρόμοιος με το σύνολο του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη EUROPE, τουλάχιστον όσον αφορά τις τεχνικές επαναγγείωσης και τις συνοδευτικές αγωγές. Το υψηλότερο ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον 70% στένωση μίας ή περισσότερων βασικών αρτηριών (82,4% έναντι 60,5%) υποδηλώνει σοβαρές βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών στην ομάδα ασθενών με ιστορικό επαναγγείωσης και χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Ζητήθηκε, επίσης, από τον αιτούντα να αιτιολογήσει την ένδειξη βάσει των αποτελεσμάτων δημοσιευμένης βιβλιογραφίας που σχετίζεται με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης όσον αφορά τους ασθενείς που πρόκειται να συμπεριληφθούν και τους στόχους της θεραπείας. Η δυσκολία σύγκρισης μεταξύ των διαφόρων δοκιμών είναι κατανοητή καθώς χρησιμοποιούνται διαφορετικοί πληθυσμοί και τελικά σημεία. Ωστόσο ο αιτών επιχείρησε να παρουσιάσει τα αποτελέσματα δύο μελετών (PEACE και HOPE) όπου συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών HOPE και PEACE φέρονται να υποστηρίζουν την ωφέλιμη δράση της περινδοπρίλης που παρατηρήθηκε στη μελέτη EUROPA για ασθενείς με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων. Οι ασθενείς με ιστορικό επαναγγείωσης συμπεριλαμβάνονται στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

Ζητήθηκε επίσης από τον αιτούντα να αιτιολογήσει την ωφέλιμη δράση της περινδοπρίλης πέραν της ελάττωσης μόνο του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρόλο που δεν καταδείχθηκε όφελος στατιστικής σημαντικότητας για τα δύο από τα τρία στοιχεία του συνδυασμένου τελικού σημείου λόγω μικρότερου αριθμού περιπτώσεων, παρατηρήθηκε μια θετική τάση υπέρ της περινδοπρίλης. Παρατηρήθηκε επίσης συνέπεια στις δευτερεύουσες συνιστώσες και καταδείχθηκε σημαντική δράση όσον αφορά την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

Η CHMP θεωρεί ότι η έλλειψη διαφοράς στατιστικής σημαντικότητας για τα δύο από τα τρία στοιχεία του συνδυασμένου τελικού σημείου στη μελέτη EUROPA δεν αποτελεί αιτία περιορισμού της ένδειξης σε ένα μόνο στοιχείο, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί μια θετική και πλήρως σταθερή τάση για τα δύο αυτά στοιχεία. Καθώς καταδείχθηκε περαιτέρω συνέπεια στις δευτερεύουσες μεταβλητές, είναι εύλογη η επέκταση της ένδειξης από «ελάττωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου» σε «ελάττωση των καρδιακών επεισοδίων». Ο όρος αυτός περιλαμβάνει τους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή ιστορικό επαναγγείωσης. Η διατύπωση αυτή είναι σύμφωνη με τη γενική πολιτική της CHMP σχετικά με προϊόντα των οποίων η αποτελεσματικότητα αξιολογείται με βάση συνδυασμένα τελικά σημεία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερόμενα πορίσματα, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες που παρέχονται αιτιολογούν επαρκώς την προτεινόμενη ένδειξη για το Coversyl *«Σταθερή στεφανιαία νόσος: «Ελάττωση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης».*

Γενικό συμπέρασμα για τη σχέση οφέλους/κινδύνου

Η CHMP, στη συνεδρίαση που πραγματοποιήθηκε στις 25-28 Ιουλίου 2005, έλαβε υπόψη της τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν από τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σχετικά με την αποτελεσματικότητα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του Coversyl και των συναφών ονομασιών για την *ελάττωση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης.*

Η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της τροποποίησης τύπου II για την επέκταση της ένδειξης.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα,

- η CHMP εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής, για το Coversyl και τις συναφείς ονομασίες (βλέπε παράρτημα Ι),
- ο ΚΑΚ συμπλήρωσε το κείμενο που προτάθηκε από την CHMP στην ΠΧΠ:
 - Προτάθηκε η προσθήκη της παρακάτω ένδειξης στο τμήμα 4.1:
"Σταθερή στεφανιαία νόσος: Ελάττωση του κινδύνου καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης".
 - Η δοσολογία στο τμήμα 4.2 έχει ενημερωθεί ως εξής:
Σταθερή στεφανιαία νόσος:
Το COVERSIL πρέπει να χορηγείται σε δόση των 4 mg άπαξ ημερησίως για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια η δόση πρέπει να αυξάνεται στα 8 mg άπαξ ημερησίως, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία και δεδομένου ότι η δόση των 4 mg είναι καλά ανεκτή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 2 mg άπαξ ημερησίως για μία εβδομάδα και 4 mg άπαξ ημερησίως την επόμενη εβδομάδα πριν να αυξηθεί η δόση στα 8 mg άπαξ ημερησίως ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία (βλέπε Πίνακα 1 «Ρύθμιση δοσολογίας σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας»). Η δόση πρέπει να αυξηθεί μόνο στην περίπτωση που η προηγούμενη χαμηλότερη δόση είναι καλά ανεκτή.
 - Έχει εισαχθεί μία προειδοποίηση στο Τμήμα 4.4:
Σταθερή στεφανιαία νόσος:
Σε περίπτωση που προκύψει ασταθής στηθάγχη (οξεία ή μη) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με περινδοπρίλη, πρέπει να διεξαχθεί προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου πριν από τη συνέχιση της θεραπείας.
 - Η παρακάτω περιγραφή των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν προστέθηκε στο Τμήμα 4.8:
Κλινικές δοκιμές:
Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης EUROPA, συλλέχθηκαν στοιχεία μόνο για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λίγοι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 16 (0,3%) από τους 6122 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περινδοπρίλη και 12 (0,2%) από τους 6107 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περινδοπρίλη, σε 6 ασθενείς παρατηρήθηκε υπόταση, σε 3 ασθενείς παρατηρήθηκε αγγειοοίδημα και σε έναν αιφνίδια καρδιακή ανακοπή. Περισσότεροι ασθενείς αποσύρθηκαν λόγω βήχα, υπότασης ή άλλης έλλειψης ανοχής στην περινδοπρίλη από ό,τι λόγω έλλειψης ανοχής στο εικονικό φάρμακο, 6,0% (n=366) έναντι 2,1% (n=129) αντίστοιχα.
 - Το τμήμα 5.1 ενημερώθηκε για να συμπεριληφθούν τα αποτελέσματα της δοκιμής EUROPA ως εξής:
Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο:
Η μελέτη EUROPA είναι μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή διάρκειας 4 ετών. Δώδεκα χιλιάδες διακόσιοι δεκαοκτώ (12218) ασθενείς ηλικίας άνω των 18 τυχαιοποιήθηκαν σε περινδοπρίλη 8 mg (n=6110) ή σε εικονικό φάρμακο n=6108). Ο πληθυσμός της δοκιμής παρουσίαζε ενδείξεις στεφανιαίας νόσου, χωρίς κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά το 90% των ασθενών είχαν παλαιότερα εμφανίσει εμφράγματα του μυοκαρδίου και/ή στεφανιαία επαναγγείωση. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν την αγωγή υπό μελέτη επιπλέον της συμβατικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων αιμοπεταλίων, αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων και β-αναστολέων.
Το κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν ο συνδυασμός καρδιοαγγειακής θνησιμότητας, μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και/ή καρδιακής ανεπάρκειας με επιτυχή

ανάληψη. Η θεραπεία με περινδοπρίλη των 8 mg άπαξ ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική απόλυτη ελάττωση του κύριου τελικού σημείου κατά 1,9% (ελάττωση σχετικού κινδύνου κατά 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – $p<0,001$).

Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και/ή επαναγγείωσης, παρατηρήθηκε απόλυτη ελάττωση κατά 2,2% που αντιστοιχεί σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – $p<0,001$) στο κύριο τελικό σημείο σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

- Δεν αναφέρθηκε κανένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα όσον αφορά την ασφάλεια που να συνδέεται με την επέκταση της ένδειξης.
- η CHMP, συνεπώς, έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για την προαναφερόμενη επέκταση της ένδειξης είναι θετική.

Η CPMP εισηγήθηκε την αποδοχή της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα III, για το Coversyl και τις συναφείς ονομασίες (βλέπε παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<COVERSYL και συναφείς ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I)>, <περιεκτικότητα>, δισκία

<[Βλέπε Παράρτημα I - θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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

<[Θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

Για τα έκδοχα, βλέπε Ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

<[Θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> (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 και συναφείς ονομασίες> με μία δόση των 2 mg. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Η επακόλουθη δοσολογία του <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες>, 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 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 και συναφείς ονομασίες>. 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 και συναφείς ονομασίες> (βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Η έναρξη της αγωγής με <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 τη 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 MEA.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του MEA.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- 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 MEA 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 και συναφείς ονομασίες>. 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 και συναφείς ονομασίες>.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως ισχύει και για τους άλλους αναστολείς MEA, το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 κρεατίνης < 60 ml/min), η αρχική δοσολογία της περινδοπρίλης θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατίνης 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 κρεατίνης 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 MEA 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 MEA έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατίνη 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 και συναφείς ονομασίες>.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο, εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας στο αίμα και της κρεατίνης στον ορό, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδίως όταν το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες>.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολέα του MEA. 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 και συναφείς ονομασίες> 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 MEA, συμπεριλαμβανομένου του <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 αντισταμινικά 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 MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του MEA (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

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

Σπανίως, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του MEA 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 MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

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

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σπανίως, οι αναστολείς του MEA 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 MEA και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του MEA 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 MEA. 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 προκαΐναμίδη, 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 MEA προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του MEA, 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 MEA. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του MEA 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 και συναφείς ονομασίες> 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 MEA, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιοστο 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 το στόματος ή ινσουλίνη θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του MEA. (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, τριαμετερένη 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 συγχρήγηση 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 το στόμα) 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 MEA 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 MEA.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 MEA 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 MEA 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 και συναφείς ονομασίες> 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: αγγειοοίδημα 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C09A 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 καλικρεΐνης-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 θειαζιδικό μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλσιμίας που υφίσταται λόγω της αγωγής με το διουρητικό.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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.

5.2 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 συγκέντρωση 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 και συναφείς ονομασίες> 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 συγκέντρωση.

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»).

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 όσιμη 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

6.1 Κατάλογος εκδόχων

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.2 Ασυμβατότητες

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.3 Διάρκεια ζωής

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Βλέπε Παράρτημα I – θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<COVERSYL και συναφείς ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I)>, <περιεκτικότητα>, δισκία

<[Βλέπε Παράρτημα I - θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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

<[Θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

Για τα έκδοχα, βλέπε Ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

<[Θα καθοριστεί σε τοπικό επίπεδο]>

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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> (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 και συναφείς ονομασίες> με μία δόση των 2 mg. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Η επακόλουθη δοσολογία του <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες>, 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 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 και συναφείς ονομασίες>. 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 και συναφείς ονομασίες> (βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Σταθερή στεφανιαία νόσος:

Η έναρξη της αγωγής με <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 τη 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 MEA.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του MEA.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- 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 MEA 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 και συναφείς ονομασίες>. 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 και συναφείς ονομασίες>.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως ισχύει και για τους άλλους αναστολείς MEA, το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 MEA 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 MEA 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 και συναφείς ονομασίες>.

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 και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες>.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολέα του MEA. 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 και συναφείς ονομασίες> 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 MEA, συμπεριλαμβανομένου του <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 αντισταμινικά 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 MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του MEA (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

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

Σπάνιος, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του MEA 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 MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

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

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σπάνιος, οι αναστολείς του MEA 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 MEA και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του MEA 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 MEA. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Η περιδοπρίλη 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 MEA προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του MEA, 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 MEA. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του MEA 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 και συναφείς ονομασίες> 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 MEA, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιοστο 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 το στόματος ή ινσουλίνη θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του MEA. (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, τριαμετερένη 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 συγχρήγηση 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 το στόμα) 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 MEA 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 MEA.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 MEA 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 MEA 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, υπερκαλσιαιμία). (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 και συναφείς ονομασίες> 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: αγγειοοίδημα 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 II 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C09A A04

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 βραδυκινίνη, η αναστολή του ΜΕΑ επίσης οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλικρεΐνης-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 θειαζιδικό μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλσιμίας που υφίσταται λόγω της αγωγής με το διουρητικό.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Το <COVERSYL και συναφείς ονομασίες> 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 και συναφείς ονομασίες> 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.

5.2 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 συγκέντρωση 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 και συναφείς ονομασίες> 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 συγκέντρωση.

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»).

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 όσιμη 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

6.1 Κατάλογος εκδόχων

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.2 Ασυμβατότητες

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.3 Διάρκεια ζωής

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Βλέπε Παράρτημα 1 – θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

<[Θα καθορισθεί σε τοπικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ