

ANNEX I

**A GYÓGYSZERNEVEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK FELSOROLÁSA,
AZ ALKALMAZÁS MÓDJA, A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA A
TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatás-erősség	Gyógyszer-forma	Alkalmazási mód
Ausztria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatás-erősség	Gyógyszer-forma	Alkalmazási mód
Írország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	tabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL KIADOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK ÉS INDOKLÁSOK

TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ A COVERSYL ÉS TÁRSULT KERESKEDELMI NEVEINEK (lásd az I. mellékletet) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉRŐL

A hatékony angiotenzin konvertáló enzimgátló (ACE-I) perindoprilt tartalmazó Coversyl és társult kereskedelmi nevei, 1988 óta vannak forgalomban Franciaországban, Coversyl 2 és 4 mg néven, az egész Európai Unióban illetve világszerte több, mint 10 országban, beleértve az Egyesült Államokat és Japánt is. A perindopril jelenlegi terápiás javallata: *magasvérnyomás és szívelégtelenség*.

Háttér információ az MRP¹ szerinti II. típusú módosításhoz

Az MRP (FR/H/246/01-02/001) keretében benyújtott eredeti II. típusú módosítás aktájában a kérvényező az alábbi terápiás javallat felvételét kérte:

„Stabil coronaria betegség: csökkenti a szív- és érrendszeri események kockázatát stabil coronaria betegségben szenvedőknél.”

Ez a megfogalmazás azon alapult, hogy az EUROPA vizsgálatban szignifikáns, 20%-os relatív kockázatsökkenést (Relative Risk Reduction – RRR) (95% CI [9,4; 28,6] $p=0,0003$) figyeltek meg a szív- és érrendszeri mortalitás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus (MI) illetve sikeres újraélesztéses szívmegeállás elsődleges kombinált végpontban. A perindopril kedvező hatása az elsődleges kombinált végpont mindegyik alkomponensénél megmutatkozott, ugyanakkor csak a „nem halálos kimenetelű MI” esetében érte el a kockázatsökkenés a statisztikailag szignifikáns mértéket.

A Végleges értékelő jelentésben (kelt: 2005.2.14.) az RMS által előterjesztett javallat kizárólag a következőkre vonatkozott: **„Az MI kiújulási kockázatának csökkentése korábban MI-n átesett betegek esetén”** – figyelembe véve, hogy a kockázatsökkenés csak a „nem halálos kimenetelű MI” elsődleges végpont komponens esetén volt megfigyelhető és, hogy a perindopril hatékonysága csak a korábban MI-n átesett betegek esetében volt egyértelműen bizonyított. Ezt követően, 2005.2.23-án a kérvényező eljuttatta álláspontját minden tagállamhoz, amelyben azt állította, hogy az RMS által előterjesztett javallat nem elfogadható, és a vizsgálati csoport egészét jellemző, szélesebb javallatot kell jóváhagyni, nevezetesen:

„Stabil coronaria betegség: a cardialis események kockázatának csökkentése korábban myocardialis infarctuson és/vagy revascularisáción átesett betegek esetében.”

Ezt a javallatot több érintett tagállam is elfogadta. Az MRP (kölcsonös elismerési eljárás) eljárás végén az érintett tagállamok között nézetkülönbség adódott azt illetően, hogy hogyan lehet a javallatot úgy megfogalmazni, hogy az hűen tükrözze az EUROPA vizsgálat adatait. 2005. 3. 17-én Hollandia hivatalos ajánlást nyújtott be a CHMP-hez végleges döntéshozatal céljából. 2005 áprilisában a CHMP az alábbi kérdéseket fogalmazta meg:

- 1.- A Kérvényezőnek az EUROPA vizsgálat eredményei, és az egyéb ACE-I gátlókkal kapcsolatos szakirodalom alapján igazolnia kell a beterjesztett javallatot a bevonandó betegek és a kezelés célja szempontjából. Kérvényezőnek különös figyelmet kell szentelni azoknak a betegeknek, akik korábban már átestek revascularisáción, de kórtörténetükben nem szerepel MI, mert ez a betegcsoport a károsodás súlyossága, a revascularisációs technika és az egyidejű kezelés tekintetében heterogén. Ennél a betegcsoportnál az eredmények kevésbé meggyőzőek, és a kockázat tekintetében további különbségtétel szükséges, mielőtt ez a betegcsoport bevonható lenne a terápiás javallat megfogalmazásába.
- 2.- A második felmerülő kérdés az, hogy vajon a kedvező hatás csupán az MI kockázatának csökkenését jelenti, vagy kiterjed általánosságban a cardialis események kockázatának csökkenésére is. Az elsődleges végpont egyes komponensei egyöntetűen kedvező eredményeket mutattak, de csak az MI megelőzése esetén volt szignifikáns a változás. Szignifikáns hatást észleltek szívelégtelenség előfordulása esetén. Ez a pont további tisztázást igényel.

A klinikai hatékonyság értékelése

A vizsgált javallat az EUROPA vizsgálat eredményein alapul, melynek során azt értékelték, hogy mennyire képes a perindopril csökkenteni a vizsgálat kombinált elsődleges végpontjaként meghatározott szív- és érrendszeri események miatti halálozás, nem halálos akut MI, és sikeres újraélesztési szívmegállás előfordulását stabil coronaria betegségben szenvedő, de szívelégtelenség jeleit nem mutató betegek esetén. Az eredmények azt mutatták, hogy a naponta egyszer adott perindopril szignifikáns abszolút csökkenést okozott az elsődleges végpont tekintetében. Ez a kedvező hatás az elsődleges végpont egyik komponense, a nem halálos kimenetelű MI esetében statisztikailag szignifikáns volt. A másik két komponens esetében statisztikailag nem szignifikáns tendencia volt megfigyelhető.

Tekintettel arra, hogy az a betegcsoport, akik korábban már átestek revascularisáción, de kórtörténetükben nem szerepel MI, a károsodás súlyossága, a revascularisációs technika és az egyidejű kezelés tekintetében heterogén. Kérvényezőt felkértük arra, hogy igazolja, hogy indokolt ennek a speciális betegcsoportnak a bevonása a betejesztett javallatba.

A Vállalat által, ezt követően benyújtott adatok azt mutatják, hogy az EUROPA vizsgálatba bevont betegcsoport nem heterogén, hanem pontosan egyezik a teljes betegcsoporttal, legalábbis a revascularisációs technika és az egyidejű kezelés tekintetében. Az egy vagy több fő artériában minimum 70%-os szűkülettel rendelkező betegek nagy százalékánál (82,4 % vs. 60,5 %) jelentkezik súlyos coronaria károsodás abban a betegcsoportban, akik revascularisáción estek át, de kórtörténetükben nem szerepel MI.

A Kérvényezőt felkértük arra is, hogy az egyéb ACE-I gátlókkal kapcsolatos, vonatkozó irodalmi adatok alapján, a javallatba bevonandó betegcsoport és a kezelési cél tekintetében igazolja a betejesztett javallat indokoltóságát. A különböző vizsgálatok összehasonlítása nehézkesnek bizonyult, mert ezekben eltérő betegcsoportokat értékelték, és különbözőek voltak a vizsgálatok végpontjai. Kérmező mindazonáltal megkísérelte összevetni két vizsgálat (PEACE és HOPE) eredményeit, amelyekbe stabil coronaria betegségben szenvedő, normál ejekciós frakciójú betegeket vontak be. A HOPE és a PEACE vizsgálatok eredményei úgy tűnik, igazolják a perindopril, EUROPA vizsgálatban megfigyelt kedvező hatásait azoknál a betegeknél, ahol a cardialis események kockázata közepes illetve fokozott. Ezekbe a betegcsoportokba a revascularisáción átesett betegek is beleérthetőek.

Kérvényezőt felkértük emellett arra, hogy igazolja, hogy a perindopril kedvező hatása nem csupán az MI előfordulásának csökkentésére terjed ki. Bár a kombinált végpont három komponense közül kettő esetében, a kisebb számban előfordult esetek miatt nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns kedvező hatás, látható volt a perindopril kedvező hatását igazoló pozitív tendencia. A másodlagos változók eredményei is egyöntetűen kedvezőek voltak, és az átlag populációban a szívelégtelenség előfordulása tekintetében is szignifikáns hatás mutatkozott.

A CHMP úgy ítéli, meg, hogy az a tény, hogy az EUROPA vizsgálatban meghatározott összetett végpont három komponenséből kettő esetén a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns nem ok arra, hogy a javallatot csupán az egyik komponensre korlátozza, tekintetbe véve, hogy a másik két komponens esetén is megfigyelhető volt a pozitív és az első komponensnek egyértelműen megfelelő tendencia. Tekintettel arra, hogy ez az egyöntetű tendencia a másodlagos változók esetén is fennállt, indokolt a javallat kibővítése „MI csökkentés” helyett „a cardialis események csökkentésére”, amely utóbbi kifejezés magában foglalja az MI-n és/vagy revascularisáción átesett betegeket. Ennek a megfogalmazásnak meg kell felelnie a hatékonyság értékelésére összetett végpontot alkalmazó készítményekről szóló általános CHMP irányelvnek.

A fentiek alapján a CHMP megállapítja, hogy a Coversyl betejesztett javallatát, nevezetesen: „*Stabil coronaria betegség: a cardialis események kockázatának csökkentése korábban myocardialis infarctuson és/vagy revascularisáción átesett betegek esetében*” a benyújtott információk megfelelően alátámasztják.

A haszon/kockázat aránnyal kapcsolatos általános megállapítás

2005. július 25-28. között megtartott ülésén, a CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, hatékonyságra vonatkozó adatokat, és ezek alapján megállapította, hogy a Coversyl és társult kereskedelmi nevei hatékonyak *a cardialis események kockázatának csökkentésében, korábban myocardialis infarctuson és/vagy revascularisation átesett betegeknél.*

A CHMP javasolta a II. típusú módosítás megadását a javallat kibővítésére.

AZ EMEA ÁLTAL KIADOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS INDOKLÁSOK

Mivel,

- a CHMP megvizsgálta a Coversyl-el és társult kereskedelmi neveivel (lásd az I. mellékletet) kapcsolatban benyújtott, 1084/2003/EK bizottsági rendelet 6.12. cikke szerinti javaslatot,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP által javasoltaknak megfelelően az alábbi változásokat vezette be a készítmény Alkalmazási előírásába:
- A 4.1. ponthoz az alábbi javallat hozzáadása javasolt:
„Stabil coronaria betegség: a cardialis események kockázatának csökkentése korábban myocardialis infarctuson és/vagy revascularisation átesett betegek esetében.”

- A 4.2. pontban az adagolás az alábbiak szerint módosult:

Stabil coronaria betegség:

A kezdő adag naponta egyszer 4 mg Coversyl két héten keresztül, amelyet ezután naponta egyszer 8 mg-ra kell emelni, figyelembe véve a vesefunkciót, illetve azt, hogy a 4 mg-os adagot a beteg jól tolerálta.

Időskorú betegeknek egy héten át naponta egyszer 2 mg-ot, majd egy héten át naponta egyszer 4 mg-ot kell adni, mielőtt az adagot naponta egyszer 8 mg-ra emelnék, figyelembe véve a vesefunkciót (lásd az 1. táblázatot: Az adagolás módosítása veseelégtelenség esetén). Az adagot csak akkor szabad emelni, ha az előző kisebb adagot a beteg jól tolerálta.

- A 4.4. pontba az alábbi figyelmeztetést vezették be:

Stabil coronaria betegség:

Ha a perindopril kezelés első hónapjában (kisebb vagy nagyobb mértékű) instabil angina pectoris lép fel, a kezelés kizárólag az előny/kockázat arány alapos mérlegelése után folytatható.

- A 4.8. pont az alábbi, megfigyelt mellékhatásokkal egészült ki:

Klinikai vizsgálatok:

Az EUROPA vizsgálat randomizálási szakaszában kizárólag a súlyos mellékhatások előfordulását jegyezték fel. Néhány beteg esetében jelentkezett súlyos mellékhatás: a 6122 perindoprilt szedő betegből 16-nál (0,3%), a placebót szedő 6107 beteg közül 12-nél (0,2%). A perindoprillal kezelt betegek közül hypotonia 6 esetben, gégeödéma 3 esetben, szívmegállás 1 betegnél fordult elő. A perindoprilt szedő csoportban több beteg esetén (6,0%, n=366) szüntették be a kezelést köhögés, hypotonia vagy egyéb intolerancia miatt, mint a placebót szedő csoportban (2,1% n=129).

- Az 5.1. pont az EUROPA vizsgálat eredményeivel az alábbiak szerint módosult:

Stabil coronaria betegségben szenvedők:

Az EUROPA egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, 4 évig tartó klinikai vizsgálat volt.

Tizenkétezer kétszázötvennyolc (12218) 18 éves kor feletti beteget randomizáltak 8 mg perindoprilt (n=6110) vagy placebót (N=6108) kapó csoportokba.

A vizsgálatban résztvevő betegek bizonyított coronaria betegségben szenvedtek, de szívelégtelenség klinikai tünetei nem voltak megfigyelhetőek náluk. A betegek átlag 90%-a előzőleg myocardialis infarctuson és/vagy coronaria revascularisation esett át. A betegek többsége thrombocytá aggregáció gátlót, vérzsírszint-csökkentőt és béta-blokkolót tartalmazó hagyományos kezeléssel együtt szedte a vizsgálati gyógyszert.

A fő hatékonysági kritérium a szív- és érrendszeri mortalitás, a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus (MI) illetve a sikeres újraélesztéses szívmegállás összetett végpont volt. A naponta egyszeri 8 mg perindopril kezelés szignifikáns, 1,9%-os abszolút csökkenést okozott az elsődleges végpontban (relatív kockázatsökkenés: 20%, 95%CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

Az előzőleg myocardialis infarctuson és/vagy revascularisation átesett betegeknek a 22,4%-os relatív kockázatsökkenésnek megfelelő (95%CI [12,0; 31,6] - p<0,001) 2,2%-os abszolút kockázatsökkenés volt megfigyelhető az elsődleges végpontban a placebo csoporthoz képest.

- a javallat kibővítésével kapcsolatban nem figyeltek meg a biztonságosság szempontjából hátrányos eredményeket.

- a CHMP ennek eredményeként úgy ítélte meg, hogy a javallat fent említett kibővítése a haszon/kockázat tekintetében kedvező.

A CHMP javasolta a III. mellékletben szereplő, Coversyl és társult kereskedelmi neveire (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírással kapcsolatos forgalomba hozatali engedély módosításának kiadását.

III. sz. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

<COVERSYL és kapcsolódó megnevezések (ld. az I. sz. Mellékletet)>, <hatáserősség>, tabletta

<[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]>

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

<COVERSYL és kapcsolódó megnevezések > 2 mg:

2 mg perindopril tert-butilamin só, megfelel 1,669 mg perindoprilnak

Egy tabletta hatóanyagtartalma:

2 mg perindopril tert-butilamin só, megfelel 1,669 mg perindoprilnak

<[A tagállam tölti ki]>

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

<[A tagállam tölti ki]>

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia:

A hypertonia kezelése.

Szívelégtelenség:

Tünetekkel járó szívelégtelenség kezelése

Stabil koszorúér-betegség:

Myocardialis infarktuson és/vagy revascularisation átesett betegeknél a cardialis események kockázatának csökkentése.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése naponta egyszer reggeli előtt javasolt.

Az adagolást a beteg egyedi szükségletéhez, vérnyomásához kell igazítani (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Hypertonia:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> monoterápiában vagy más típusú vérnyomáscsökkentővel kombinálva alkalmazható.

Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 4 mg reggelente.

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer nagymértékű aktivációja esetén (különösen renovasculáris hypertoniában, só- és/vagy volumenhiány esetében, szívelégtelenségben, vagy súlyos hypertoniában) a készítmény kezdetben túlzott mértékű vérnyomáscsökkenést idézhet elő. Ilyen esetekben ajánlatos 2 mg-os kezdő dózissal, orvosi felügyelet mellett elkezdni a kezelést.

Egy hónap után a napi adag 1×8 mg-ra növelhető.

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelés kezdetén tünetekkel járó hypotensio alakulhat ki; ez főként olyan betegeknél fordulhat elő, akik párhuzamosan diuretikumot szednek. Ezekben az esetekben elővigyázatosnak kell lenni, ilyenkor gyakran volumen- és/vagy sóhiány állhat a háttérben.

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> tablettával végzett kezelés megkezdése előtt 2-3 nappal a diuretikum szedését lehetőség szerint abba kell hagyni (lásd a 4.4 pontban „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Olyan hypertóniás betegeknél, akiknél nem jöhet szóba a diuretikum-kezelés abbahagyása, a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> 2 mg-os kezdő adagjával kell elkezdni a terápiát. A betegek veseműködését és szérum kálium szintjét ellenőrizni kell. A későbbiekben a vérnyomás alakulásának megfelelően kell módosítani az <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagolását. Amennyiben szükséges, folytatható a diuretikum-kezelés.

Az idős betegek kezelését napi 2 mg-os dózissal kell elkezdni; amit egy hónapos kezelés után fokozatosan napi 4 mg-ra, majd szükség esetén 8 mg-ra lehet növelni – a veseműködés függvényében (lásd a táblázatot).

Tünetekkel járó szívelégtelenség:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelést, mely leggyakrabban nem kálium-spóroló diuretikummal és/vagy digoxinnal és/vagy béta-blokkolóval kombinálva kerül alkalmazásra, gondos orvosi felügyelet mellett ajánlatos beállítani, napi 2 mg-os kezdő adagban, amit a betegnek reggel kell bevenni. Ez az adag minimum 2 hét alatt, 2 mg-os emelésekkel napi egyszeri 4 mg-ra emelhető, ha a beteg tolerálja. A dózistitrálást a klinikai válasz tükrében, individuális módon kell végezni.

Súlyos szívelégtelenségben, valamint egyéb, magas kockázattal járó esetekben (veseelégtelenségben, elektrolit-zavarra hajlamos betegeknél, valamint diuretikumot és/vagy vasodilatátort szedő betegeknél) a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett kell elkezdni (lásd 4.4. „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tünetekkel járó hypotonia kockázata, pl. hyponatrémiával társuló vagy nem társuló sóhiány esetében, hypovolaemiás betegeknél, vagy olyan egyéneknél, akik nagy dózisu vízhajtó kezelésben részesülnek, lehetőség szerint korrigálni kell a fenti eltéréseket a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> terápia megkezdése előtt. A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> végzett kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt gondosan monitorozni kell a beteg vérnyomását, veseműködését és szérum káliumszintjét (lásd a 4.4 pontban „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Stabil koszorúér-betegség:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezdő dózisa napi 4 mg az első két hétben, majd ez napi 8 mg-ra emelhető a vesefunkció függvényében, amennyiben a beteg jól tolerálja a 4 mg-os dózist. Idős betegek kezdő dózisa napi egyszer 2 mg az első héten, majd napi egyszer 4 mg a második héten, ezt követően emelhető az adag napi 8 mg-ra, a vesefunkció függvényében (lásd 1. Táblázat. „Dózismódosítás vesekárosodás esetén”). A dózist csak akkor szabad emelni, ha a beteg az előző dózist jól tolerálta.

Dózismódosítás vesekárosodásban:

Az adagolást a kreatinin clearance alapján az 1. táblázatban összefoglaltak szerint kell módosítani.

1. Táblázat: dózismódosítás vesekárosodás esetén

creatinin clearance (ml/min)	ánlott dózis
$Cl_{kr} \geq 60$	mg naponta
$30 < Cl_{kr} < 60$	mg naponta
$Cl_{kr} < 30$	mg kétnaponta
hemodialízisre szoruló betegek *	
$Cl_{kr} < 15$	mg a dialízis napján

* A perindoprilát dialízis clearance-e 70 ml/min. Hemodialízisre szoruló betegeknél a gyógyszert a dialízis után kell bevenni.

Dózismódosítás májkárosodás esetén:

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” és 5.2 „Farmakokinetikai tulajdonságok”)

Gyermekgyógyászati alkalmazás:

Gyermekekben a perindopril hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatok nem ismertek. Ezért gyermekekben alkalmazása nem javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A perindoprilra, a készítmény bármely segédanyagára való túlérzékenység, vagy más ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység;
- Angioneurotikus ödéma korábbi ACE gátló kezeléssel összefüggésben;
- Hereditár/idiopathiás angioneurotikus ödéma;
- Terhesség második vagy harmadik trimesztere (lásd 4.6 „Terhesség és szoptatás”).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Stabil koszorúér-betegség:

Amennyiben a perindopril kezelés első hónapja alatt instabil angina epizód (major vagy egyéb) alakul ki, a kezelés folytatása előtt gondosan mérlegelni kell a kockázat/haszon arányt.

Hypotonia:

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkenést okozhatnak. Szövődménymentes hipertonia esetén szimptómás hypotonia ritkán fordul elő, ez a szövődmény leggyakrabban só/volumenhiányos betegekben, erőteljes diuretikus kezelés, szigorú sómegszorítás, dialízis, hasmenés vagy hányás következtében, vagy súlyos renin-dependens hipertonia esetén léphet fel (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók” és 4.8 pontok „Nemkívánatos hatások”). Tünetekkel járó szívelégtelenségben, akár kíséri veseelégtelenség, akár nem, megfigyeltek szimptómás hypotóniát. Ez legnagyobb valószínűséggel súlyosabb szívelégtelenségben fordul elő, mivel ezek a betegek nagy adagban kapnak kacsdiuretikumot, hyponatraemiásak vagy funkcionális vesekárosodásban szenvednek.

Azon betegek esetében, akiknél nagy a tünetekkel járó hypotonia kockázata, az ACE-gátló kezelés megkezdését és a dózistitrlást szoros monitorozás mellett kell végezni (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja” és 4.8 pontok „Nemkívánatos hatások”). Ugyanezek a megfontolások vonatkoznak az ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő egyénekre, akiknél a túlzott vérnyomáscsökkenés myocardialis infarktushoz vagy cerebrovascularis eseményhez vezethet.

Amennyiben hypotonia jelentkezik, a beteget fekvő helyzetbe kell hozni, és amennyiben szükséges, izotóniás sóoldattal végzett intravénás volumenpótlást kell alkalmazni. Átmeneti hypotonia nem zárja ki a készítmény további alkalmazását, a kezelés a volumen expanziót követő vérnyomás-emelkedés után általában minden nehézség nélkül folytatható.

Egyes, kongesztív szívelégtelenségben szenvedő, normotenziós vagy hypotóniás betegek vérnyomása a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> hatására tovább csökkenhet. Erre számítani kell, de

általában nem teszi szükségessé a kezelés leállítását. Amennyiben a hypotonia tüneteket okoz, szükségessé válhat a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagjának csökkentése vagy a kezelés abbahagyása.

Az aorta- és a bicuspidális billentyű stenosis / hypertrophias cardiomyopathia:

Egyéb ACE-gátlókhoz hasonlóan a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adása csak fokozott óvatossággal történhet mitrális billentyű stenosis, vagy a bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója esetén, vagyis aorta-stenosisban, illetve hypertrophias cardiomyopathiában.

Veseelégtelenség:

Beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance <60 ml/perc) betegeknél a perindopril kezdeti adagját a kreatinin-clearance értékének megfelelően (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja”) kell megállapítani, a továbbiakban pedig a kezelésre adott válasz alapján. Az ilyen betegek kezelésekor rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban kálium és kreatinin szintet (lásd 4.8 „Nemkívánatos hatások”).

Szimptomatikus szívelégtelenségben az ACE-gátló kezelés elkezdésekor fellépő hypotonia a veseműködés további romlást okozhatja. Beszámoltak akut veseelégtelenség kialakulásáról is ilyen esetekben, ezek általában reverzibilisek voltak.

Kétoldali veseartéria stenosis vagy szoliter vese artériájának szűkülete esetén ACE-gátló kezelés hatására a szérumban karbamid és kreatinin szintje megemelkedhet, ez a kezelés felfüggesztése után általában visszatér az eredeti szintre. Ez leginkább veseelégtelenségben fordul elő.

Amennyiben renovascularis hypertonia is fennáll, úgy fokozott a súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának a kockázata. Ilyen betegeknél a kezelést gondos orvosi felügyelet mellett, alacsony dózisban, óvatos dózistitrlással szabad elkezdni. Az egyidejű diuretikus kezelés ilyenkor súlyosbító tényező lehet, ezért a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagolásának első heteiben szükség lehet a diuretikus kezelés felfüggesztése, és a vesefunkciós paraméterek ellenőrzése.

Egyes betegeknél, akiknél nem volt ismert renovascularis betegség fennállása, szérumban karbamid és kreatinin szint (általában enyhe és átmeneti) emelkedését figyelték meg, különösen akkor, amikor a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> mellett egyidejűleg diuretikum adására is sor került. Mindez nagyobb valószínűséggel fordul elő károsodott veseműködés esetén. Ilyenkor szükség lehet a diuretikum és/vagy a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagjának csökkentésére és/vagy a terápia abbahagyására.

Hemodializált betegek:

ACE-gátlót szedő és ún. „high-flux” membránnal végzett hemodialízissel kezelt betegeknél anafilaktoid reakciókat figyeltek meg. Ebben a betegcsoportban megfontolandó más típusú dializáló membrán használata, vagy más csoportba tartozó vérnyomáscsökkentők alkalmazása.

Veseátültetés:

A vese-transzplantáción közelmúltban átesett betegek körében nincs tapasztalat a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> alkalmazásával kapcsolatban.

Túlérzékenység / angioödéma:

ACE gátló-, így <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> -kezelés során is előfordulhat angioneurotikus ödéma, mely az arcon, a végtagokon, az ajkakon, a nyálkahártyákon, a nyelven, a gégefőn és/vagy a gégében alakulhat ki (lásd 4.8 Nemkívánatos hatások). Ez a kezelés ideje alatt bármikor megjelenhet. Ilyenkor a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelést azonnal abba kell hagyni, és a beteget a tünetek teljes oldódásáig orvosi megfigyelés alatt kell tartani. Ha a duzzanat csak az arcra és az ajkakra korlátozódik, a tünetek általában spontán megszűnnek, bár az antihisztaminok adása hasznosnak bizonyult a tünetek enyhítésében.

A gégére terjedő angioödéma halálos lehet. A nyelv, glottis vagy gége érintettsége légúti obstrukciót okozhat, ezért azonnali sürgősségi beavatkozást igényel. Ez adrenalin adását és/vagy szabad légút

biztosítását jelentheti. A beteget a tünetek teljes és tartós megszűnéséig gondos orvosi megfigyelés alatt kell tartani.

Az angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok fekete bőrű betegekben gyakrabban okoznak angioödémát, mint a nem feketékben.

A kórelőzményben szereplő, nem ACE-gátló okozta angioneurotikus ödéma esetén ACE-gátló alkalmazása esetén fokozott az angioödéma kialakulásának kockázata (lásd 4.3 „Ellenjavallatok”).

Anafilaxiás reakciók alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis során:

Ritka esetben, ACE-gátlókat szedő betegekben életveszélyes anafilaxiás reakciókat észleltek dextrán-szulfát adszorpcióval végzett alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis során. Ezek a reakciók kivédhetők voltak az ACE gátló adásának aferezis előtt történő átmeneti felfüggesztésével.

Deszenzibilizáció alatti anafilaxiás reakciók:

ACE-gátlót szedő betegek deszenzibilizáló (pl. *Hymenoptera* méreggel végzett) kezelése során anafilaktoid reakciókat észleltek. Bár ezek a reakciók az ACE-gátló kezelés átmeneti felfüggesztésével kivédhetők voltak, a gyógyszer gondatlanságból előforduló ismételt alkalmazása esetén újra jelentkeztek.

Májelégtelenség:

ACE-gátlók alkalmazása során ritkán koleztatikus icterussal kezdődő, fulmináns májnecrosisba progrediáló szindróma kialakulását észlelték, mely esetenként fatális kimenetelű volt. Ennek a tünetegyüttesnek az etiológiája nem ismert. Ha ACE-gátlót szedő betegnél icterus lép fel vagy jelentős mértékű májenzim emelkedés alakul ki, abba kell hagyni az ACE-gátló kezelést, és a beteget további orvosi megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 „Nemkívánatos hatások”).

Neutropenia /agranulocytosis/ thrombocytoopenia/anaemia:

ACE-gátló kezelés során neutropenia/agranulocytosis, thrombocytoopenia, és anaemia kialakulásáról is beszámoltak. Ép veseműködés esetén, ill. egyéb súlyosbító tényezők hiányában ritkán fordul elő neutropenia. A perindopril igen nagy körültekintéssel kell adni kollagén vascularis betegségben szenvedő, immunszuppresszív kezelésben részesülő, allopurinol vagy prokainamid kezelés alatt álló betegeknél, illetve ezen faktorok együttes fennállása esetén, különösen károsodott vesefunkciójú betegeknél. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzés kialakulását észlelték, mely bizonyos esetekben nem reagált intenzív antibiotikus kezelésre sem. Ha ebben a betegpopulációban perindopril kezelésre kerül sor, akkor ajánlatos a fehérvérsejtszám időszakos ellenőrzése. Emellett a beteget figyelmeztetni kell, hogy jelezze, ha fertőzés tüneteit észleli.

Rassz:

ACE-gátló kezelés során az angioödéma előfordulási gyakorisága fekete bőrű betegeknél magasabb, mint a nem fekete bőrűek esetében.

A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan a perindopril vérnyomáscsökkentő hatása gyengébbnek bizonyulhat feketékben, mint más rasszokban, ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete hipertóniások populációjában gyakoribb az alacsony-renin szinttel járó állapot.

Köhögés:

ACE-gátló kezelés alatt előfordulhat köhögés. A köhögés jellegzetesen száraz, improduktív, perzisztáló és a terápia felfüggesztésével megszűnik.

A köhögés differenciáldiagnosztikája során az ACE-gátló kezelés mellékhatásaként fellépő köhögést is számításba kell venni.

Műteti beavatkozások/anesztézia:

Nagyobb műteti beavatkozás során vagy hypotóniát okozó szerekkel végzett anesztézia esetén a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> gátolhatja a kompenzatorikus renin-felszabadulást követő angiotensin II képződést. A műtét előtt egy nappal fel kell függesztetni a kezelést. Ha

hypotonia alakul ki és feltételezhető, hogy a fenti mechanizmus következtében, akkor az volumenpótlással rendezhető.

Hyperkalaemia:

Egyes ACE-gátló (így pl. perindopril) kezelésben részesülő betegeknél a szérum kálium szint emelkedését észlelték. A hyperkalaemia kialakulásának kockázatát fokozhatja a veseelégtelenség; a rosszul beállított diabetes mellitus; a kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló készítmények, kálium tartalmú sópótlók egyidejű szedése; valamint a szérum káliumszintet emelő egyéb szerek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása. Amennyiben ezek a szerek nem mellőzhetők, akkor rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kálium szintet.

Diabetes mellitus:

Orális antidiabetikumokkal vagy inzulinval kezelt cukorbetegben az ACE-gátló kezelés első hónapjában gondosan ellenőrizni kell a vércukorszintet (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Lítium:

A lítiumot és a perindoprilt általában nem ajánlott egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló szerek, kálium tartalmú sópótlók:

A perindopril alkalmazásának ideje alatt általában nem ajánlott kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló szereket vagy káliumot tartalmazó sópótlókat szedni (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Terhesség és szoptatás:

(lásd a 4.3 pont „Ellenjavallatok” és 4.6 pontok „Terhesség és szoptatás”)

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok:

Diuretikus kezelés alatt álló betegeknél, különösen volumen- és/vagy sóhiány esetén, az ACE-gátló terápia megkezdésekor jelentős vérnyomásesés alakulhat ki. A hypotonia előfordulásának a valószínűsége csökkenthető, ha felfüggesztjük a diuretikus terápiát és emeljük a folyadék- vagy a sóbevitelt, mielőtt az alacsony kezdő, majd lassan emelkedő dózisú perindopril-kezelést megkezdzenék.

Kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló szerek vagy káliumtartalmú sópótlók:

Bár a szérum kálium szint a perindopril kezelés alatt általában a normális tartományban marad, néha előfordulhat hyperkalaemia. A káliumspóroló diuretikumok (pl. spironolacton, triamteren, vagy amilorid), káliumpótló szerek vagy kálium sók a szérum káliumszint jelentős emelkedését okozhatják. Ezért nem javasolt a perindoprilt a fenti szerekkel kombinálni (lásd 4.4.pontnál). Ha hypokalaemia miatt mégis szükség van ezen szerek adására, ezt a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett, fokozott óvatossággal kell tenni.

Lítium:

ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a lítium szérumszintjének reverzibilis emelkedéséről és a toxicitás fokozódásáról számoltak be. A tiazid típusú diuretikumok fokozzák a lítium toxicitását, és növelik az ACE-gátlók hatására eleve fokozottan fennálló kockázatot. A perindopril és a lítium együttes alkalmazása nem ajánlott, ám ha mégis elkerülhetetlen, akkor rendszeresen ellenőrizni kell a lítium szérumszintjét (lásd 4.4.pontnál).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAIDs), ideértve a ≥ 3 g/nap aspirint:

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek csökkenthetik az ACE-gátlók antihypertensív hatását. Leírták továbbá azt is, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek és az ACE-gátlók additív hatásuk révén növelhetik a káliumszintet és vesekárosodást okozhatnak. Ezek a hatások

általában reverzibilisek. Akut veseelégtelenség ritkán alakul ki. Előfordulásukkal főként az eleve károsodott vesefunkciójú, idős vagy dehidrált betegek esetében kell számolni.

Vérnyomáscsökkentők és értágítók:

E szerek egyidejű alkalmazása esetén fokozódhat a perindopril vérnyomáscsökkentő hatása. Nitroglycerin és más nitrátkészítmények vagy egyéb értágítók egyidejű alkalmazása esetén tovább csökkenhet a vérnyomás.

Antidiabetikumok:

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint ACE-gátlók egyidejű alkalmazása során fokozódhat az antidiabetikumok (inzulin, orális antidiabetikumok) vércukorszint-csökkentő hatása és fennállhat a hypoglykaemia kockázata. Ez a jelenség legnagyobb valószínűséggel a kombinált kezelés első heteiben fordulhat elő, főként veseelégtelen betegeknél.

Acetylsalicylsav, thrombolyticumok, béta-blokkolók, nitrátok:

A perindopril adható acetilszalicilsavval (thrombolyticumként alkalmazva), thrombolyticumokkal, béta-receptor blokkolókkal és/vagy nitrátkészítményekkel együtt.

Triciklusos antidepresszívumok/antipszichotikumok/anaestheticumok:

Bizonyos anaestheticumok, triciklusos antidepresszívumok és antipszichotikumok fokozhatják az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását (lásd 4.4.pontnál).

Szimptomimetikumok:

A szimptomimetikus szerek csökkenthetik az ACE-gátlók antihypertensiv hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

A terhesség első trimeszterében nem ajánlott a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése. Gyermekvállalás vagy bizonyított terhesség esetén mihamarabb át kell térni más vérnyomáscsökkentő alkalmazására. ACE –gátlókkal nem végeztek kontrollált humán vizsgálatokat, de az első trimeszterre vonatkozó korlátozott számú megfigyeléses adatok alapján úgy tűnik, nincs malformációt okozó fetotoxikus hatásuk, ahogy az alábbiakban olvasható.

A perindopril alkalmazása a terhesség második illetve harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Ismert a második illetve harmadik trimeszterben tartósan szedett ACE-gátlók fetotoxicitást indukáló hatása (csökkent veseműködés, oligohydramnion, elmaradt koponya-csontosodás) és neonatalis toxicitása (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) – (lásd 5.3 „A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei”).

A terhesség második trimeszterében bekövetkezett perindopril-expozíció esetén ajánlatos ultrahangvizsgálattal ellenőrizni a magzati veseműködést és a koponya fejlődését.

Szoptatás:

Nem ismert, hogy a perindopril átjut-e az anyatejbe. Ezért szoptatás alatt nem ajánlott a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Gépjármű vezetésekör és gépek üzemeltetésekör figyelembe kell venni, hogy esetenként előfordulhat

zédülés vagy fáradtság.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő nem kívánatos hatásokat észlelték perindopril kezelés alatt, melyek az alábbi gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($>1/10$); gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/100000$, $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/100000$), ideértve az izolált esetbeszámolókat.

Pszichiátriai betegségek:

Nem gyakori: hangulati és alvászavarok

Idegrendszeri betegségek:

Gyakori: fejfájás, szédülés, vertigo, paresztézia

Nagyon ritka: konfúzió

Szembetegségek:

Gyakori: látászavarok

Fül és a labirintus betegségei:

Gyakori: fülzúgás

Szív és érrendszeri betegségek:

Gyakori: hypotonia és ezzel összefüggő tünetek

Nagyon ritka: arrhythmia, angina pectoris, myocardialis infarctus, stroke, feltehetően a túlzott hypotonia következtében, nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

Légzőrendszer, mellkasi és mediastinalis betegségek:

Gyakori: köhögés, fulladás

Nem gyakori: bronchospasmus

Nagyon ritka: eosinophil pneumonia, rhinitis

Emésztőrendszeri betegségek:

Gyakori: hányinger, hányás, hasi fájdalom, ízérzés zavar, dyspepsia, hasmenés, székrekedés

Nem gyakori: szájszárazság

Nagyon ritka: pancreatitis

Máj-epe betegségek:

Nagyon ritka: cytolitikus vagy cholestaticus hepatitis (lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

A bőr és a bőrfüggelék betegségei:

Gyakori: bőrkiütés, viszketés

Nem gyakori: angioödéma az arcon, a végtagokon, az ajkakon, a nyálkahártyákon, a nyelven, a gégefedőn, és/vagy a gégében, urticaria (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

Nagyon ritka: erythema multiforme

Vázizom és kötőszöveti betegségek:

Gyakori: izomgörcs

Vese és húgyúti betegségek:

Nem gyakori: veseelégtelenség

Nagyon ritka: akut veseelégtelenség

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei:

Nem gyakori: impotencia

Általános tünetek:

Gyakori: asthenia

Nem gyakori: izzadás

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek:

Nagyon ritka esetekben a szérum hemoglobin, hematokrit, trombocita- és fehérvérsejt-szám csökkenéséről, agranulocytosisról, pancytopeniáról számoltak be.

Kongenitális G6-PDH hiányban szenvedő betegeknél nagyon ritkán előfordult hemolitikus anémia (lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Laboratóriumi paraméterek:

Szérum karbamid-, kreatinin-szint emelkedés, hyperkalaemia előfordulhat, ami a gyógyszer elhagyása után megszűnik. Ezen mellékhatások elsősorban veseelégtelenség, súlyos szívelégtelenség, renovasculáris hypertonia esetén fordulnak elő. Néhány ritka esetben májenzimszint-emelkedés és a szérum bilirubin szint növekedése észlelhető.

Klinikai vizsgálatok:

Az EUOPA vizsgálat randomizációs periódusában csak a súlyos nemkívánatos hatásokat regisztrálták. Súlyos mellékhatást csak kevés betegnél észleltek, a 6122 perindoprillal kezelt betegből összesen 16 (0,3%) esetben, míg a 6107 placeboval kezelt betegnél 12 (0,2%) esetben. A perindopril kezelés mellett 6 betegnél számoltak be hypotóniáról, 3 betegnél angioödémáról és 1 esetben hirtelen szívmegállásról. Több beteg hagyta abba a terápiát a perindopril csoportból köhögés, hypotensio vagy egyéb intolerancia miatt, mint a placebo csoportból 6,0%, (n=366) versus 2,1%, (n=129).

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásról kevés humán adat áll rendelkezésre. Az ACE gátló túlادagolásának tünetei a következők: súlyos hypotonia, keringési shock, elektrolit zavarok, veseelégtelenség, hyperventilláció, tachycardia, palpitáció, bradycardia, szédülés, szorongás, köhögés.

Túlادagolás esetén izotóniás sóoldat adandó infúzióban. Ha kifejezett hypotonia lép fel, akkor a beteget fekvő helyzetbe kell hozni, és amennyiben rendelkezésre áll, mérlegelendő angiotenzin-II infúzió és/vagy intravénás katekolamin kezelés lehetősége. A perindopril a szisztémás keringésből hemodialízissel eltávolítható (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, Hemodializált betegek”). Terápia rezisztens bradycardia esetén pacemaker kezelés alkalmazandó. A vitális funkciókat, a szérum elektrolit- és kreatinin koncentrációt folyamatosan ellenőrizni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC-kód: C09A A04

A perindopril az ACE (Angiotenzin konvertáló enzim) gátlása révén megakadályozza az angiotenzin I angiotenzin II-vé történő átalakulását. A konvertáló enzim (vagy kináz), egy olyan exopeptidáz, amely elősegíti az angiotenzin I átalakulását a vasoconstrictor hatású angiotenzin II-vé, valamint a vasodilatator bradikinin lebomlását inaktív heptapeptiddé. Az ACE-gátlás révén csökken az angiotenzin II plazma koncentrációja, amely fokozott plazma renin aktivitáshoz (mivel nem érvényesül a negatív „feedback” hatás) és csökkent aldosteron-szekrécióhoz vezet. Mivel az ACE inaktíválja a bradikinin, az ACE gátlás mellett fokozódik a keringő és a lokális kallikrein-kinin aktivitás (és ezzel párhuzamosan a prosztaglandin rendszer aktivitása). Lehetséges, hogy ez utóbbi

mechanizmus is hozzájárul az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásához, és részben bizonyos mellékhatásokért is felelős (például köhögés).

A perindopril hatását aktív metabolitján, a perindopriláton keresztül fejti ki, a többi metabolitnak *in vitro* nincs ACE-aktivitást gátló hatása.

Hypertonia:

A perindopril az enyhe, középsúlyos és súlyos hypertoniában egyaránt hatékony, a szisztolés és a diasztolés vérnyomást mind fekvő, mind álló testhelyzetben csökkenti.

Hatására csökken a perifériás ellenállás, ami vérnyomás csökkenést okoz. Ezáltal fokozódik a perifériás vérátáramlás, ám a szívfrekvencia nem emelkedik.

A perindopril hatására általában a vese vérátáramlása növekszik, de a GFR nem változik.

Egyszeri dózis bevétele után, az antihypertenzív hatás maximuma 4-6 óra múlva alakul ki, mely hatás 24 órán át fennáll. A maradékhatás a csúcshatás (trough/peak) 87-100%-a.

A vérnyomáscsökkentő hatás gyorsan kialakul. A kezelésre reagáló betegekben a vérnyomás egy hónapon belül normalizálódik, hatása tartósan fennmarad, nem alakul ki tachyphylaxis.

A gyógyszer elhagyása után nincs „rebound” jelenség.

A perindopril csökkenti a balkamra hipertrófiát.

A humán vizsgálatokban bebizonyosodott, hogy a perindopril vasodilatator hatású vegyület. Javítja a nagy artériák elaszticitását és csökkenti a kis artériákban a media:lumen arányát.

Az ACE-inhibitorok és a tiazid típusú diuretikumok együttes adása additív típusú synergizmust hoz létre. A tiazid diuretikum és az ACE gátló kombinációja csökkenti a diuretikum okozta hypokalaemia kockázatát.

Szívelégtelenség:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> az előterhelés és az utóterhelés csökkentése révén csökkenti a bal szívfél terhelését.

Szívelégtelenségben szenvedő betegeken végzett tanulmányok során a perindopril:

- csökkentette a bal- és jobbkamrai töltőnyomást,
- csökkentette a teljes perifériás vascularis rezisztenciát,
- növelte a perctérfogatot, és a szívindexet.

Más ACE-gátlókkal, illetve placeboval történt összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint enyhe vagy középsúlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekben a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> 2 mg-os kezdő dózisa nem okozott a nagyobb vérnyomáscsökkentést, mint a placebo.

Stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegek:

Az EUROPA vizsgálat egy 4 éves, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat volt.

Tizenkettőezer-kettőszáztizennyolc (12.218) 18 év feletti beteg került randomizációra a 8 mg perindopril csoportba (n=6110) vagy a placebo csoportba (n=6108).

A vizsgálati populációt olyan koszorúér-betegségben szenvedők alkották, akiknél nem volt kimutatható szívelégtelenség. Összesen a betegek 90%-ánál fordult elő korábban myocardialis infarktus és/vagy coronaria-revascularisatio. A vizsgálati készítményt a legtöbb beteg a konvencionális kezelés – pl. thrombocyta-aggregáció gátló, lipidcsökkentő vagy béta-blokkoló – mellé kapta. .

A vizsgálat fő összetett végpontja a cardiovascularis halálozás, a nem halálos myocardialis infarktus és/vagy a sikeres resuscitatioval végződő hirtelen szívéllálás volt. A napi 8 mg perindopril kezelés mellett az elsődleges végpont vonatkozásában szignifikáns, 1,9% abszolút csökkenést figyeltek meg, (ami 20%-os relatív kockázat csökkenésnek felel meg, 95%-os CI: {9,4;28,6} - $p<0,001$).

A myocardialis infarktuson és/vagy revascularisation átesett betegeknél az elsődleges végpont esetében a placebohoz képest 2,2% abszolút csökkenést figyeltek meg, ami 22,4%-os relatív kockázat csökkenésnek felel meg (95%-osCI: {12,0; 31,6} - $p<0,001$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perindopril per os adagolást követően gyorsan szívódik fel, a plazma csúcskoncentráció 1 órán belül alakul ki. Biológiai hasznosíthatósága 65-70%.

A felszívódott perindopril mintegy 20%-a aktív metabolittá, perindopriláttá alakul. Az aktív perindopriláton kívül még öt inaktív metabolit képződik. A perindopril plazmafelezési ideje 1 óra. A perindoprilát maximális plazmakoncentrációja kb. 3-4 óra alatt alakul ki.

Mivel táplálék bevitele csökkenti a perindopriláttá való átalakulást, és így a biohasznosulást, a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> bevitele orálisan, naponta egy alkalommal, reggel, étkezés előtt javasolt.

A nem kötött perindoprilát megoszlási térfogata kb. 0,2 l/kg. A plazmafehérjékhez való kötődés csekély (a perindoprilátnak kevesebb mint 30%-a kötődik az angiotenzin konvertáló enzimhez), de koncentrációfüggő.

A perindoprilát a vizelettel ürül ki, a nem kötött frakció eliminációs felezési ideje kb. 3-5 óra. Az angiotenzin konvertáló enzimhez kötött perindoprilát lassú disszociációja 25 órás „effektív” eliminációs felezési időt eredményez. A „steady state” plazmakoncentráció 4 nap után alakul ki.

A perindopril kumulációját ismételt adagolás során sem figyelték meg.

A perindoprilát eliminációja idős korban, szívelégtelenségben és vesebetegségben csökken. Veseelégtelenségben az adagolást a renális insufficiencia mértékéhez (kreatinin clearance) kell igazítani.

A perindoprilát dialysis clearance-e 70 ml/min.

Májcirrhosis esetén a perindopril kinetikája változik: az anyavegyület hepaticus clearance-e kb. felére csökken. Ugyanakkor a képződő perindoprilát mennyisége nem csökken, így dózismódosításra nincs szükség. (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja” pont és 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A krónikus orális toxicitási vizsgálatok (patkány, majom) eredményei szerint a célszerv a vese, ahol reverzibilis vesekárosodás alakult ki.

Az in vitro és in vivo vizsgálatokban nem észleltek mutagén hatást.

A reprodukciós toxikológiai vizsgálatok (patkány, egér, nyúl és majom) nem mutattak direkt embriotoxicitást vagy teratogenitást. Ugyanakkor az ACE gátlókról, mint terápiás osztályról kimutatták, hogy késői foetalis károsodását idéznek elő, ami rácsálókban és nyúlban magzatelhalással vagy congenitális rendellenességekkel járt együtt: vesekárosodást, továbbá fokozott peri-és postnatalis mortalitást észleltek.

Egéren és patkányon a hosszú távú vizsgálatok során nem észleltek carcinogenitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

<[A tagállam tölti ki]>

6.2 Inkompatibilitások

<[A tagállam tölti ki]>

6.3 Felhasználhatósági időtartam

<[A tagállam tölti ki]>

6.4 Különleges tárolási előírások

<[A tagállam tölti ki]>

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

<[A tagállam tölti ki]>

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

<[A tagállam tölti ki]>

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

<[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

<[A tagállam tölti ki]>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

<{A tagállam tölti ki}>

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

<COVERSYL és kapcsolódó megnevezések (ld. az I. sz. Mellékletet)>, <hatáserősség>, tabletta

<[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]>

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

<COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> 4 mg:

4 mg perindopril tert-butilamin só, megfelel 3,338 mg perindoprilnak

Egy tabletta hatóanyagtartalma:

4 mg perindopril tert-butilamin só, megfelel 3,338 mg perindoprilnak

<[A tagállam tölti ki]>

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

<[A tagállam tölti ki]>

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia:

A hypertonia kezelése.

Szívelégtelenség:

Tünetekkel járó szívelégtelenség kezelése.

Stabil koszorúér-betegség:

Myocardialis infarktuson és/vagy revascularisation átesett betegeknél a cardialis események kockázatának csökkentése.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése naponta egyszer reggeli előtt javasolt.

Az adagolást a beteg egyedi szükségletéhez, vérnyomásához kell igazítani (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Hypertonia:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> monoterápiában vagy más típusú vérnyomáscsökkentővel kombinálva alkalmazható.

Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 4 mg reggelente.

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer nagymértékű aktivációja esetén (különösen renovasculáris hypertoniában, só- és/vagy volumenhiány esetében, szívelégtelenségben, vagy súlyos hypertoniában) a készítmény kezdetben túlzott mértékű vérnyomáscsökkenést idézhet elő. Ilyen esetekben ajánlatos 2 mg-os kezdő dózissal, orvosi felügyelet mellett elkezdni a kezelést.

Egy hónap után a napi adag 1×8 mg-ra növelhető.

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelés kezdetén tünetekkel járó hypotensio alakulhat ki; ez főként olyan betegeknél fordulhat elő, akik párhuzamosan diuretikumot szednek. Ezekben az esetekben elővigyázatosnak kell lenni, ilyenkor gyakran volumen és/vagy sóhiány állhat a háttérben.

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> tablettával végzett kezelés megkezdése előtt 2-3 nappal a diuretikum szedését lehetőség szerint abba kell hagyni (lásd a 4.4 pontban „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Olyan hypertóniás betegeknél, akiknél nem jöhet szóba a diuretikum-kezelés abbahagyása, a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> 2 mg-os kezdő adagjával kell elkezdni a terápiát. A betegek veseműködését és szérum kálium szintjét ellenőrizni kell. A későbbiekben a vérnyomás alakulásának megfelelően kell módosítani a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagolását. Amennyiben szükséges, folytatható a diuretikum-kezelés.

Az idős betegek kezelését napi 2 mg-os dózissal kell elkezdni; amit egy hónapos kezelés után fokozatosan napi 4 mg-ra, majd szükség esetén 8 mg-ra lehet növelni – a veseműködés függvényében (lásd a táblázatot).

Tünetekkel járó szívelégtelenség:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelést, mely leggyakrabban nem -kálium-spóroló diuretikummal és/vagy digoxinnal és/vagy béta-blokkolóval kombinálva kerül alkalmazásra, gondos orvosi felügyelet mellett ajánlatos beállítani, napi 2 mg-os kezdő adagban, amit a betegnek reggel kell bevenni. Ez az adag minimum 2 hét alatt, 2 mg-os emelésekkel napi egyszeri 4 mg-ra emelhető, ha a beteg tolerálja. A dózisztitrálást a klinikai válasz tükrében, individuális módon kell végezni.

Súlyos szívelégtelenségben, valamint egyéb, magas kockázattal járó esetekben (veseelégtelenségben, elektrolit-zavarra hajlamos betegeknél, valamint diuretikumot és/vagy vasodilatatórt szedő betegeknél) a kezelését szoros orvosi felügyelet mellett kell elkezdni (lásd 4.4. „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tünetekkel járó hypotonia kockázata, pl. hyponatrémiával társuló vagy nem társuló sóhiány esetében, hypovolaemiás betegeknél, vagy olyan egyéneknél, akik nagy dózisu vízhajtó kezelésben részesülnek, lehetőség szerint korrigálni kell a fenti eltéréseket a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> terápia megkezdése előtt. A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> végzett kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt gondosan monitorozni kell a beteg vérnyomását, veseműködését és szérum káliumszintjét (lásd a 4.4 pontban „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Stabil koszorúér-betegség:

Az <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezdő dózisa napi 4 mg az első két hétben, majd ez napi 8 mg-ra emelhető a vesefunkció függvényében, amennyiben a beteg jól tolerálja a 4 mg-os dózist. Idős betegek kezdő dózisa napi egyszer 2 mg az első héten, majd napi egyszer 4 mg a második héten, ezt követően emelhető az adag napi 8 mg-ra, a vesefunkció függvényében (lásd 1. Táblázat. „Dózismódosítás vesekárosodás esetén”). A dózist csak akkor szabad emelni, ha a beteg az előző dózist jól tolerálta.

Dózismódosítás vesekárosodásban:

Az adagolást a kreatinin clearance alapján az 1. táblázatban összefoglaltak szerint kell módosítani.

1. Táblázat: dózismódosítás vesekárosodás esetén

creatinin clearance (ml/min)	ánlott dózis
$Cl_{kr} \geq 60$	mg naponta
$30 < Cl_{kr} < 60$	mg naponta
$Cl_{kr} < 30$	mg kétnaponta
hemodialízisre szoruló betegek *	
$Cl_{kr} < 15$	mg a dialízis napján

* A perindoprilát dialízis clearance-e 70 ml/min. Hemodialízisre szoruló betegeknél a gyógyszert a dialízis után kell bevenni.

Dózismódosítás májkárosodás esetén:

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” és 5.2 „Farmakokinetikai tulajdonságok”)

Gyermekgyógyászati alkalmazás:

Gyermekekben a perindopril hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatok nem ismertek. Ezért gyermekekben alkalmazása nem javasolt.

4.3 Ellenjavallatok

- A perindoprilra, a készítmény bármely segédanyagára való túlérzékenység, vagy más ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység;
- Angioneurotikus ödéma korábbi ACE gátló kezeléssel összefüggésben;
- Hereditár/idiopathiás angioneurotikus ödéma;
- Terhesség második vagy harmadik trimesztere (lásd 4.6 „Terhesség és szoptatás”).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Stabil koszorúér-betegség:

Amennyiben a perindopril kezelés első hónapja alatt instabil anginás epizód (major vagy egyéb) alakul ki, a kezelés folytatása előtt gondosan mérlegelni kell a kockázat/haszon arányt.

Hypotonia:

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkenést okozhatnak. Szövődménymentes hypertonia esetén szimptómás hypotonia ritkán fordul elő, ez a szövődmény leggyakrabban só/volumenhiányos betegekben, erőteljes diuretikus kezelés, szigorú sómegszorítás, dialízis, hasmenés vagy hányás következtében, vagy súlyos renin-dependens hypertonia esetén léphet fel (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók” és 4.8 pontok „Nemkívánatos hatások”). Tünetekkel járó szívelégtelenségben, akár kíséri veseelégtelenség, akár nem, megfigyeltek szimptómás hypotóniát. Ez legnagyobb valószínűséggel súlyosabb szívelégtelenségben fordul elő, mivel ezek a betegek nagy adagban kapnak kacsdiuretikumot, hyponatraemiásak vagy funkcionális vesekárosodásban szenvednek.

Azon betegek esetében, akiknél nagy a tünetekkel járó hypotonia kockázata, az ACE-gátló kezelés megkezdését és a dózistitrlást szoros monitorozás mellett kell végezni (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja” és 4.8 pontok „Nemkívánatos hatások”). Ugyanezek a megfontolások vonatkoznak az ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő egyénekre, akiknél a túlzott vérnyomáscsökkenés myocardialis infarktushoz vagy cerebrovascularis eseményhez vezethet.

Amennyiben hypotonia jelentkezik, a beteget fekvő helyzetbe kell hozni, és amennyiben szükséges, izotóniás sóoldattal végzett intravénás volumenpótlást kell alkalmazni. Átmeneti hypotonia nem zárja ki a készítmény további alkalmazását, a kezelés a volumen expanziót követő vérnyomás-emelkedés után általában minden nehézség nélkül folytatható.

Egyes, kongesztív szívelégtelenségben szenvedő, normotenziós vagy hypotóniás betegek vérnyomása a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> hatására tovább csökkenhet. Erre számítani kell, de

általában nem teszi szükségessé a kezelés leállítását. Amennyiben a hypotonia tüneteket okoz, szükségessé válhat a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagjának csökkentése vagy a kezelés abbahagyása.

Az aorta- és a bicuspidális billentyű stenosisa / hypertrophias cardiomyopathia:

Egyéb ACE-gátlókhoz hasonlóan az <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adása csak fokozott óvatossággal történhet mitrális billentyű stenosis, vagy a bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója esetén, vagyis aorta-stenosisban, illetve hypertrophias cardiomyopathiában.

Veseelégtelenség:

Beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance <60 ml/perc) betegeknél a perindopril kezdeti adagját a kreatinin-clearance értékének megfelelően (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja”) kell megállapítani, a továbbiakban pedig a kezelésre adott válasz alapján. Az ilyen betegek kezelésekor rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban kálium és kreatinin szintet (lásd 4.8 „Nemkívánatos hatások”).

Szimptomatikus szívelégtelenségben az ACE-gátló kezelés elkezdésekor fellépő hypotonia a veseműködés további romlást okozhatja. Beszámoltak akut veseelégtelenség kialakulásáról is ilyen esetekben, ezek általában reverzibilisek voltak.

Kétoldali veseartéria stenosis vagy szoliter vese artériájának szűkülete esetén ACE-gátló kezelés hatására a szérumban karbamid és kreatinin szintje megemelkedhet, ez a kezelés felfüggesztése után általában visszatér az eredeti szintre. Ez leginkább veseelégtelenségben fordul elő.

Amennyiben renovascularis hypertonia is fennáll, úgy fokozott a súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának a kockázata. Ilyen betegeknél a kezelést gondos orvosi felügyelet mellett, alacsony dózisban, óvatos dózistitálással szabad elkezdni. Az egyidejű diuretikus kezelés ilyenkor súlyosbító tényező lehet, ezért az <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagolásának első heteiben szükség lehet a diuretikus kezelés felfüggesztése, és a vesefunkciós paraméterek ellenőrzése.

Egyes betegeknél, akiknél nem volt ismert renovascularis betegség fennállása, szérumban karbamid, nitrogén és kreatinin szint (általában enyhe és átmeneti) emelkedését figyelték meg, különösen akkor, amikor a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> mellett egyidejűleg diuretikum adására is sor került. Mindez nagyobb valószínűséggel fordul elő károsodott veseműködés esetén. Ilyenkor szükség lehet a diuretikum és/vagy a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> adagjának csökkentésére és/vagy a terápia abbahagyására.

Hemodializált betegek:

ACE-gátlót szedő és ún. „high-flux” membránnal végzett hemodialízissel kezelt betegeknél anafilaktoid reakciókat figyeltek meg. Ebben a betegcsoportban megfontolandó más típusú dializáló membrán használata, vagy más csoportba tartozó vérnyomáscsökkentők alkalmazása.

Veseátültetés:

A vese transzplantáción közelmúltban átesett betegek körében nincs tapasztalat az <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> alkalmazásával kapcsolatban.

Túlérzékenység / angioödéma:

ACE gátló, így <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelés során is előfordulhat angioneurotikus ödéma, mely az arcon, a végtagokon, az ajkakon, a nyálkahártyákon, a nyelven, a gégefedőn és/vagy a gégében alakulhat ki (lásd 4.8 Nemkívánatos hatások). Ez a kezelés ideje alatt bármikor megjelenhet. Ilyenkor a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> kezelést azonnal abba kell hagyni, és a beteget a tünetek teljes oldódásáig orvosi megfigyelés alatt kell tartani. Ha a duzzanat csak az arcra és az ajkakra korlátozódik, a tünetek általában spontán megszűnnek, bár az antihisztaminok adása hasznosnak bizonyult a tünetek enyhítésében.

A gégére terjedő angioödéma halálos lehet. A nyelv, glottis vagy gége érintettsége légúti obstrukciót okozhat, ezért azonnali sürgősségi beavatkozást igényel. Ez adrenalin adását és/vagy szabad légút

biztosítását jelentheti. A beteget a tünetek teljes és tartós megszűnéséig gondos orvosi megfigyelés alatt kell tartani.

Az angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok fekete bőrű betegekben gyakrabban okoznak angioödémát, mint a nem feketékben.

A kórelőzményben szereplő, nem ACE-gátló okozta angioneurotikus ödéma esetén ACE-gátló alkalmazása esetén fokozott az angioödéma kialakulásának kockázata (lásd 4.3 „Ellenjavallatok”).

Anafilaxiás reakciók alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis során:

Ritka esetben, ACE-gátlókat szedő betegekben életveszélyes anafilaxiás reakciókat észleltek dextrán-szulfát adszorpcióval végzett alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis során. Ezek a reakciók kivédhetők voltak az ACE gátló adásának aferezis előtt történő átmeneti felfüggesztésével.

Deszenzibilizáció alatti anafilaxiás reakciók:

ACE-gátlót szedő betegek deszenzibilizáló (pl. *Hymenoptera* méreggel végzett) kezelése során anafilaktoid reakciókat észleltek. Bár ezek a reakciók az ACE-gátló kezelés átmeneti felfüggesztésével kivédhetők voltak, a gyógyszer gondatlanságból előforduló ismételt alkalmazása esetén újra jelentkeztek.

Májelégtelenség:

ACE-gátlók alkalmazása során ritkán koleztatikus icterussal kezdődő, fulmináns májnecrosisba progresszív szindróma kialakulását észlelték, mely esetenként fatális kimenetelű volt. Ennek a tünetegyüttesnek az etiológiája nem ismert. Ha ACE-gátlót szedő betegnél icterus lép fel vagy jelentős mértékű májenzim emelkedés alakul ki, abba kell hagyni az ACE-gátló kezelést, és a beteget további orvosi megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 „Nemkívánatos hatások”).

Neutropenia /agranulocytosis/ thrombocytoopenia/anaemia:

ACE-gátló kezelés során neutropenia/agranulocytosis, thrombocytoopenia, és anaemia kialakulásáról is beszámoltak. Ép veseműködés esetén, ill. egyéb súlyosbító tényezők hiányában ritkán fordul elő neutropenia. A perindopril igen nagy körültekintéssel kell adni kollagén vascularis betegségben szenvedő, immunszuppresszív kezelésben részesülő, allopurinol vagy prokainamid kezelés alatt álló betegeknek, illetve ezen faktorok együttes fennállása esetén, különösen károsodott vesefunkciójú betegeknek. Néhány ilyen betegnél súlyos fertőzés kialakulását észlelték, mely bizonyos esetekben nem reagált intenzív antibiotikus kezelésre sem. Ha ebben a betegpopulációban perindopril kezelésre kerül sor, akkor ajánlatos a fehérvérsejtszám időszakos ellenőrzése. Emellett a beteget pedig figyelmeztetni kell, hogy jelezze, ha fertőzés tüneteit észleli.

Rassz:

ACE-gátló kezelés során az angioödéma előfordulási gyakorisága fekete bőrű betegeknek magasabb, mint a nem fekete bőrűek esetében.

A többi ACE-gátlóhoz hasonlóan a perindopril vérnyomáscsökkentő hatása gyengébbnek bizonyulhat feketékben, mint más rasszokban, ennek feltehetően az az oka, hogy a fekete hipertóniások populációjában gyakoribb az alacsony-renin szinttel járó állapot.

Köhögés:

ACE-gátló kezelés alatt előfordulhat köhögés. A köhögés jellegzetesen száraz, improduktív, perzisztáló és a terápia felfüggesztésével megszűnik.

A köhögés differenciáldiagnosztikája során az ACE-gátló kezelés mellékhatásaként fellépő köhögést is számításba kell venni.

Műteti beavatkozások/anesztézia:

Nagyobb műteti beavatkozás során vagy hypotoniát okozó szerekkel végzett anesztézia esetén a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> gátolhatja a kompenzatorikus renin-felszabadulást követő angiotensin II képződést. A műtét előtt egy nappal fel kell függeszteni a kezelést. Ha hypotonia alakul ki és feltételezhető, hogy a fenti mechanizmus következtében, akkor az volumenpótlással rendezhető.

Hyperkalaemia:

Egyes ACE-gátló (így pl. perindopril) kezelésben részesülő betegeknél a szérumban kálium szint emelkedését észlelték. A hyperkalaemia kialakulásának kockázatát fokozhatja a veseelégtelenség; a rosszul beállított diabetes mellitus; a kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló készítmények, kálium tartalmú sópótlók egyidejű szedése; valamint a szérumban káliumszintet emelő egyéb szerek (pl. heparin) egyidejű alkalmazása. Amennyiben ezek a szerek nem mellőzhetők, akkor rendszeresen ellenőrizni kell a szérumban kálium szintet.

Diabetes mellitus:

Orális antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kezelt cukorbetegben az ACE-gátló kezelés első hónapjában gondosan ellenőrizni kell a vércukorszintet (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Lítium:

A lítiumot és a perindoprilt általában nem ajánlott egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló szerek, kálium tartalmú sópótlók:

A perindopril alkalmazásának ideje alatt általában nem ajánlott kálium-megtakarító diuretikumokat, káliumpótló szereket vagy káliumot tartalmazó só pótlókat szedni (lásd 4.5 „Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók”).

Terhesség és szoptatás:

(lásd a 4.3 pont „Ellenjavallatok” és 4.6 pontok „Terhesség és szoptatás”)

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok:

Diuretikus kezelés alatt álló betegeknél, különösen volumen és/vagy sóhiány esetén, az ACE-gátló terápia megkezdésekor jelentős vérnyomásesés alakulhat ki. A hypotonia előfordulásának a valószínűsége csökkenthető, ha felfüggesztjük a diuretikus terápiát és emeljük a folyadék- vagy a sóbevitelt, mielőtt az alacsony kezdő, majd lassan emelkedő dózisu perindopril-kezelést megkezdénénk .

Kálium-spóroló diuretikumok, káliumpótló szerek vagy káliumtartalmú sópótlók:

Bár a szérumban kálium szint a perindopril kezelés alatt általában a normális tartományban marad, néha előfordulhat hyperkalaemia. A kálium-spóroló diuretikumok (pl. spironolacton, triamteren, vagy amilorid), káliumpótló szerek vagy kálium-sók a szérumban káliumszint jelentős emelkedését okozhatják. Ezért nem javasolt a perindoprilt a fenti szerekkel kombinálni (lásd 4.4.pontnál). Ha hypokalaemia miatt mégis szükség van ezen szerek adására, ezt a szérumban káliumszint gyakori ellenőrzése mellett, fokozott óvatossággal kell tenni.

Lítium:

ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a lítium szérumszintjének reverzibilis emelkedéséről és a toxicitás fokozódásáról számoltak be. A tiazid típusú diuretikumok fokozzák a lítium toxicitását, és növelik az ACE-gátlók hatására eleve fokozottan fennálló kockázatot. A perindopril és a lítium együttes alkalmazása nem ajánlott, ám ha mégis elkerülhetetlen, akkor rendszeresen ellenőrizni kell a lítium szérumszintjét (lásd 4.4.pontnál).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAIDs), ideértve a >3g/nap aspirint:

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek csökkenthetik az ACE-gátlók antihypertensív hatását. Leírták továbbá azt is, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek és az ACE-gátlók additív hatásuk révén növelhetik a káliumszintet és vesekárosodást okozhatnak. Ezek a hatások általában reverzibilisek. Akut veseelégtelenség ritkán alakul ki. Előfordulásukkal főként az eleve károsodott vesefunkciójú, idős vagy dehidrált betegek esetében kell számolni.

Vérnyomáscsökkentők és értágítók:

E szerek egyidejű alkalmazása esetén fokozódhat a perindopril vérnyomáscsökkentő hatása. Nitroglycerin és más nitrátkészítmények vagy egyéb értágítók egyidejű alkalmazása esetén tovább csökkenhet a vérnyomás.

Antidiabetikumok:

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint ACE-gátlók egyidejű alkalmazása során fokozódhat az antidiabetikumok (inzulin, orális antidiabetikumok) vércukorszint csökkentő hatása és fennállhat a hypoglykaemia kockázata. Ez a jelenség legnagyobb valószínűséggel a kombinált kezelés első heteiben fordulhat elő, főként veseelégtelen betegeknél.

Acetylsalicylsav, thrombolyticumok, béta-blokkolók, nitrátok:

A perindopril adható acetilsalicylsavval (thrombolyticumként alkalmazva), thrombolyticumokkal, béta-receptor blokkolókkal és/vagy nitrátkészítményekkel együtt.

Triciklusos antidepresszívumok/antipszichotikumok/anaestheticumok:

Bizonyos anaestheticumok, triciklusos antidepresszívumok és antipszichotikumok fokozhatják az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását (lásd 4.4.pontnál).

Szimptomimetikumok:

A szimpatomimetikus szerek csökkenthetik az ACE-gátlók antihypertensív hatását.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

A terhesség első trimeszterében nem ajánlott a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése. Gyermekváallás vagy bizonyított terhesség esetén mihamarabb át kell térni más vérnyomáscsökkentő alkalmazására. ACE –gátlókkal nem végeztek kontrollált humán vizsgálatokat, de az első trimeszterre vonatkozó korlátozott számú megfigyelés adatok alapján úgy tűnik, nincs malformációt okozó fetotoxikus hatásuk, ahogy az alábbiakban olvasható.

A perindopril alkalmazása a terhesség második illetve harmadik trimeszterében ellenjavallt.

Ismert a második illetve harmadik trimeszterben tartósan szedett ACE-gátlók fetotoxicitást indukáló hatása (csökkent veseműködés, oligohydramnion, elmaradt koponya-csontosodás) és neonatalis toxicitása (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) – (lásd 5.3 „A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei”).

A terhesség második trimeszterében bekövetkezett perindopril-expozíció esetén ajánlatos ultrahangvizsgálattal ellenőrizni a magzati veseműködést és a koponya fejlődését.

Szoptatás:

Nem ismert, hogy a perindopril átjut-e az anyatejbe. Ezért szoptatás alatt nem ajánlott a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> szedése.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Gépjármű vezetésekör és gépek üzemeltetésekör figyelembe kell venni, hogy esetenként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő nem kívánatos hatásokat észlelték perindopril kezelés alatt, melyek az alábbi gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($>1/10$); gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/100000$, $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/100000$), ideértve az izolált esetbeszámolókat.

Pszichiátriai betegségek:

Nem gyakori: hangulati és alvászavarok

Idegrendszeri betegségek:

Gyakori: fejfájás, szédülés, vertigo, paresztézia,
Nagyon ritka: konfúzió

Szembetegségek:

Gyakori: látászavarok

Fül és a labirintus betegségei:

Gyakori: fülzúgás

Szív és érrendszeri betegségek:

Gyakori: hypotonia és ezzel összefüggő tünetek

Nagyon ritka: arrhythmia, angina pectoris, myocardialis infarctus, stroke, feltehetően a túlzott hypotonia következtében, nagy kockázatú betegeknél (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

Légzőrendszer, mellkasi és mediastinalis betegségek:

Gyakori: köhögés, fulladás

Nem gyakori: bronchospasmus

Nagyon ritka: eosinophil pneumonia, rhinitis

Emésztőrendszeri betegségek:

Gyakori: hányinger, hányás, hasi fájdalom, ízérzés zavar, dyspepsia, hasmenés, székrekedés

Nem gyakori: szájszárazság

Nagyon ritka: pancreatitis

Máj-epe betegségek:

Nagyon ritka: cytolitikus vagy cholestaticus hepatitis (lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

A bőr és a bőrfüggelék betegségei:

Gyakori: bőrkiütés, viszketés

Nem gyakori: angioödéma az arcon, a végtagokon, az ajkakon, a nyálkahártyákon, a nyelven, a gégefedőn, és/vagy a gégében, urticaria (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”)

Nagyon ritka: erythema multiforme

Vázizom és kötőszöveti betegségek:

Gyakori: izomgörcs

Vese és húgyúti betegségek:

Nem gyakori: veseelégtelenség

Nagyon ritka: akut veseelégtelenség

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei:

Nem gyakori: impotencia

Általános tünetek:

Gyakori: asthenia

Nem gyakori: izzadás

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek:

Nagyon ritka esetekben a szérum hemoglobin, hematokrit, trombocita- és fehérvérsejt-szám csökkenéséről, agranulocytosisról, pancytopeniáról számoltak be.

Kongenitális G6-PDH hiányban szenvedő betegeknél nagyon ritkán előfordult hemolitikus anémia(lásd 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

Laboratóriumi paraméterek:

Szérum karbamid-, kreatinin-szint emelkedés, hyperkalaemia előfordulhat, ami a gyógyszer elhagyása után megszűnik. Ezen mellékhatások elsősorban veseelégtelenség, súlyos szívelégtelenség, renovasculáris hypertonia esetén fordulnak elő. Néhány ritka esetben májenzimszint-emelkedés és a szérum bilirubin szint növekedése észlelhető.

Klinikai vizsgálatok:

Az EUOPA vizsgálat randomizációs periódusában csak a súlyos nemkívánatos hatásokat regisztrálták. Súlyos mellékhatást csak kevés betegnél észleltek, a 6122 perindoprillal kezelt betegből összesen 16 (0,3%) esetben, míg a 6107 placeboval kezelt betegnél 12 (0,2%) esetben. A perindopril kezelés mellett 6 betegnél számoltak be hypotóniáról, 3 betegnél angioödémáról és 1 esetben hirtelen szívmegállásról. Több beteg hagyta abba a terápiát a perindopril csoportból köhögés, hypotensio vagy egyéb intolerancia miatt, mint a placebo csoportból 6,0%, (n=366) versus 2,1%, (n=129).

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásról kevés humán adat áll rendelkezésre. Az ACE gátló túlادagolásának tünetei a következők: súlyos hypotonia, keringési shock, elektrolit zavarok, veseelégtelenség, hyperventilláció, tachycardia, palpitáció, bradycardia, szédülés, szorongás, köhögés.

Túlادagolás esetén izotóniás sóoldat adandó infúzióban. Ha kifejezett hypotonia lép fel, akkor a beteget fekvő helyzetbe kell hozni, és amennyiben rendelkezésre áll, mérlegelendő angiotenzin-II infúzió és/vagy intravénás katekolamin kezelés lehetősége. A perindopril a szisztémás keringésből hemodialízissel eltávolítható (lásd 4.4 „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, Hemodializált betegek”). Terápia rezisztens bradycardia esetén pacemaker kezelés alkalmazandó. A vitális funkciókat, a szérum elektrolit- és kreatinin koncentrációt folyamatosan ellenőrizni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC-kód: C09A A04

A perindopril az ACE (Angiotenzin konvertáló enzim) gátlása révén megakadályozza az angiotenzin I angiotenzin II-vé történő átalakulását. A konvertáló enzim (vagy kináz), egy olyan exopeptidáz, amely elősegíti az angiotenzin I átalakulását a vasoconstrictor hatású angiotenzin II-vé, valamint a vasodilatator bradikinin lebomlását inaktív heptapeptiddé. Az ACE-gátlás révén csökken az angiotenzin II plazma koncentrációja, amely fokozott plazma renin aktivitáshoz (mivel nem

érvényesül a negatív „feedback” hatás) és csökkent aldoszteron-szekrécióhoz vezet. Mivel az ACE inaktíválja a bradikinin, az ACE gátlás mellett fokozódik a keringő és a lokális kallikrein-kinin aktivitás (és ezzel párhuzamosan a prosztaglandin rendszer aktivitása). Lehetséges, hogy ez utóbbi mechanizmus is hozzájárul az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásához, és részben bizonyos mellékhatásokért is felelős (például köhögés).

A perindopril hatását aktív metabolitján, a perindopriláton keresztül fejt ki, a többi metabolitnak *in vitro* nincs ACE-aktivitást gátló hatása.

Hypertonia:

A perindopril az enyhe, közép súlyos és súlyos hypertoniában egyaránt hatékony, a szisztolés és a diasztolés vérnyomást mind fekvő, mind álló testhelyzetben csökkenti.

Hatására csökken a perifériás ellenállás, ami vérnyomás csökkenést okoz. Ezáltal fokozódik a perifériás vérátáramlás, ám a szívfrekvencia nem emelkedik.

A perindopril hatására általában a vese vérátáramlása növekszik, de a GFR nem változik.

Egyszeri dózis bevétele után, az antihypertenzív hatás maximuma 4-6 óra múlva alakul ki, mely hatás 24 órán át fennáll. A maradékhataás a csúcs hatása (trough/peak) 87-100%-a.

A vérnyomáscsökkentő hatás gyorsan kialakul. A kezelésre reagáló betegekben a vérnyomás egy hónapon belül normalizálódik, hatása tartósan fennmarad, nem alakul ki tachyphylaxis.

A gyógyszer elhagyása után nincs „rebound” jelenség.

A perindopril csökkenti a balkamra hipertrófiát.

A humán vizsgálatokban bebizonyosodott, hogy a perindopril vasodilatator hatású vegyület. Javítja a nagy artériák elaszticitását és csökkenti a kis artériákban a media:lumen arányát.

Az ACE-inhibitorok és a tiazid típusú diuretikumok együttes adása additív típusú synergizmust hoz létre. A tiazid diuretikum és az ACE gátló kombinációja csökkenti a diuretikum okozta hypokalaemia kockázatát.

Szívelégtelenség:

A <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> az előterhelés és az utóterhelés csökkentése révén csökkenti a bal szívfél terhelését.

Szívelégtelenségben szenvedő betegeken végzett tanulmányok során a perindopril:

- csökkentette a bal- és jobbkamrai töltőnyomást,
- csökkentette a teljes perifériás vascularis rezisztenciát,
- növelte a perctérfogatot, és a szívindexet.

Más ACE-gátlókkal, illetve placeboval történt összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint enyhe vagy közép súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekben a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> 2 mg-os kezdő dózisa nem okozott a nagyobb vérnyomáscsökkentést, mint a placebo.

Stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegek:

Az EUROPA vizsgálat egy 4 éves, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat volt.

Tizenkettőezer-kettőszáztizennyolc (12.218) 18 év feletti beteg került randomizációra a 8 mg perindopril csoportba (n=6110) vagy a placebo csoportba (n=6108).

A vizsgálati populációt olyan koszorúér-betegségben szenvedők alkották, akiknél nem volt kimutatható szívelégtelenség. Összesen a betegek 90%-ánál fordult elő korábban myocardialis infarktus és/vagy coronaria-revascularisatio. A vizsgálati készítményt a legtöbb beteg a konvencionális kezelés – pl. thrombocyta-aggregáció gátló, lipidcsökkentő vagy béta-blokkoló – mellé kapta.

A vizsgálat fő összetett végpontja a cardiovascularis halálozás, a nem halálos myocardialis infarktus és/vagy a sikeres resuscitatioval végződő hirtelen szívéleállás volt. A napi 8 mg perindopril kezelés mellett az elsődleges végpont vonatkozásában szignifikáns, 1,9% abszolút csökkenést figyeltek meg, (ami 20%-os relatív kockázat csökkenésnek felel meg, 95%-os CI: { 9,4;28,6} - $p < 0,001$).

A myocardialis infarktuson és/vagy revascularisation átesett betegeknél az elsődleges végpont esetében a placebohoz képest 2,2% abszolút csökkenést figyeltek meg, ami 22,4%-os relatív kockázat csökkenésnek felel meg (95%-osCI: { 12,0; 31,6} - $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A perindopril per os adagolást követően gyorsan szívódik fel, a plazma csúcskoncentráció 1 órán belül alakul ki. Biológiai hasznosíthatósága 65-70%.

A felszívódott perindopril mintegy 20%-a aktív metabolittá, perindopriláttá alakul. Az aktív perindopriláton kívül még öt inaktív metabolit képződik. A perindopril plazmafelezési ideje 1 óra. A perindoprilát maximális plazmakoncentrációja kb. 3-4 óra alatt alakul ki.

Mivel táplálék bevitele csökkenti a perindopriláttá való átalakulást, és így a biohasznosulást, a <COVERSYL és kapcsolódó megnevezések> bevitele orálisan, naponta egy alkalommal, reggel, étkezés előtt javasolt.

A nem kötött perindoprilát megoszlási térfogata kb. 0,2 l/kg. A plazmafehérjékhez való kötődés csekély (a perindoprilátnak kevesebb mint 30%-a kötődik az angiotenzin konvertáló enzimhez), de koncentrációfüggő.

A perindoprilát a vizelettel ürül ki, a nem kötött frakció eliminációs felezési ideje kb. 3-5 óra. Az angiotenzin konvertáló enzimhez kötött perindoprilát lassú disszociációja 25 órás „effektív” eliminációs felezési időt eredményez. A „steady state” plazmakoncentráció 4 nap után alakul ki.

A perindopril kumulációját ismételt adagolás során sem figyelték meg.

A perindoprilát eliminációja idős korban, szívelégtelenségben és vesebetegségben csökken. Veseelégtelenségben az adagolást a renális insufficiencia mértékéhez (kreatinin clearance) kell igazítani.

A perindoprilát dialysis clearance-e 70 ml/min.

Májcirrhosis esetén a perindopril kinetikája változik: az anyavegyület hepaticus clearance-e kb. felére csökken. Ugyanakkor a képződő perindoprilát mennyisége nem csökken, így dózismódosításra nincs szükség. (lásd 4.2 „Adagolás és alkalmazás módja” pont és 4.4 pont „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A krónikus orális toxicitási vizsgálatok (patkány, majom) eredményei szerint a célszerv a vese, ahol reverzibilis vesekárosodás alakult ki.

Az in vitro és in vivo vizsgálatokban nem észleltek mutagén hatást.

A reprodukciós toxikológiai vizsgálatok (patkány, egér, nyúl, és majom) nem mutattak direkt embriotoxicitást vagy teratogenitást. Ugyanakkor az ACE gátlókról, mint terápiás osztályról kimutatták, hogy késői foetalis károsodását idéznek elő, ami rágsálókban és nyúlban magzat elhalással vagy congenitális rendellenességekkel járt együtt: vesekárosodást, továbbá fokozott peri-és postnatalis mortalitást észleltek.

Egéren és patkányon a hosszú távú vizsgálatok során nem észleltek carcinogenitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

<[A tagállam tölti ki]>

6.2 Inkompatibilitások

<[A tagállam tölti ki]>

6.3 Felhasználhatósági időtartam

<[A tagállam tölti ki]>

6.4 Különleges tárolási előírások

<[A tagállam tölti ki]>

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

<[A tagállam tölti ki]>

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

<[A tagállam tölti ki]>

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

<[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

<[A tagállam tölti ki]>

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

<{A tagállam tölti ki}>

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA