

I PRIEDAS

**BENDRIJAI SIŪLOMŲ VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMŲ, VAISTO FORMOS,
STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDO, REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJŲ SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
Austrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletės	Gerti
Austrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletės	Gerti
Belgija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Belgija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Danija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Danija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Suomija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Suomija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Prancūzija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Prancūzija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Vokietija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletės	Gerti
Vokietija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletės	Gerti
Graikija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Graikija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Islandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Islandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
Airija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Airija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Italija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Liuksemburgas	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Liuksemburgas	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Olandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Olandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Norvegija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Norvegija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Portugalija	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Portugalija	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Ispanija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Švedija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Švedija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti
Jungtinė Karalystė	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletės	Gerti
Jungtinė Karalystė	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletės	Gerti

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PAKEITIMO PRIEŽASTYS

MOKSLINĖS IŠVADOS

KOVERZILIO IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (žr. I priedą)

Koverziliu ir susijusių pavadinimų vaistais, kurių sudėtyje yra perindoprilio, gerai žinomo angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus (ACE-I), nuo 1988 m. 2 ir 4 mg dozėmis buvo prekiaujama Prancūzijoje, visoje Europos Sąjungoje ir daugiau nei 10 pasaulio šalių, įskaitant JAV ir Japoniją. Šiuo metu perindoprilis yra skiriamas *hipertenzijai ir simptominiam širdies funkcijos nepakankamumui* gydyti.

Per abipusio pripažinimo procedūrą paskelbta pagrindinė informacija apie II tipo pakeitimus

Per abipusio pripažinimo procedūrą (FR/H/246/01-02/001) pateiktame pirminiame II tipo pakeitimų dokumentų rinkinyje pareiškėjas nurodė šią indikaciją:

Stabili vainikinių arterijų liga: pavojaus sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis mažinimas pacientams, sergantiems stabilia vainikinių arterijų liga.

Ši formuluotė buvo pagrįsta EUROPA tyrimų duomenimis, rodančiais žymų santykinį pavojaus sumažėjimą – 20 % mažesnį (95% CI [9.4; 28.6] $p=0.0003$) mirštamumo nuo pirminės sudėtinės širdies ir kraujagyslių sistemos ligos atvejų skaičių sergant nemirtinu miokardo infarktu (MI) arba sėkmingai atgaivinus, sustojus širdžiai. Teigiamas perindoprilio poveikis buvo nustatytas visiems atskiriems pirminės sudėtinės ligos baigties komponentams, nors statistinis patikimumas pasiektas tik mažinant nemirtino MI riziką.

Galutiniame įvertinimo pranešime (paskelbtame 2005 vasario 14 d.) atsakingos valstybės narės pateikta indikacija buvo sutrumpinta ir skambėjo taip: „**Pavojaus patirti pakartotiną MI mažinimas pacientams, anksčiau patyrusiems MI**“, atsižvelgiant į tai, kad pavojaus sumažėjimas buvo nustatytas tik pacientams, patyrusiems nemirtiną MI, o perindoprilio poveikis buvo ryškus tik pacientams, anksčiau patyrusiems MI. Vėliau, 2005 vasario 23 d., pareiškėjo visoms valstybėms narėms išsiųstame rašte tvirtinama, kad atsakingos valstybės narės pateikta indikacija nepriimtina ir turi būti patvirtinta platesnė indikacija, atspindinti tiriamą populiaciją, būtent: „Stabili vainikinių arterijų liga: pavojaus sirgti širdies ligomis mažinimas pacientams, patyrusiems miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją“.

Šiai indikacijai pritarė kai kurios suinteresuotosios valstybės narės. Abipusio pripažinimo procedūros pabaigoje tarp suinteresuotųjų valstybių narių kilo prieštaravimų dėl indikacijos formuluotės, kuri adekvačiai atspindėtų EUROPA duomenis. Apie oficialų klausimo perdavimą arbitražui Žmonėms skirtų vaistų komitetui pranešė Nyderlandai 2005 m. kovo 17 d. 2005 m. balandį Žmonėms skirtų vaistų komitetas patvirtino šį klausimų sąrašą:

- 1.- Pareiškėjas turi pagrįsti pasiūlytą indikaciją, paremtą EUROPA bandymo rezultatais ir aktualiomis publikacijomis apie kitus ACE-I inhibitorius, nurodant, kokie pacientai gali būti įtraukti, ir kokie yra gydymo tikslai. Pareiškėjas turi atkreipti dėmesį į pacientus, kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija, bet kurie nepatyrė MI, kadangi šios pacientų populiacijos sutrikimų sunkumas, revaskuliarizacijos būdai ir skirtas gydymas yra skirtingi. Šios populiacijos tyrimų duomenys yra mažiau įtikinami ir, prieš įtraukiant šią pacientų grupę į indikacijos formuluotę, gali reikėti papildomo rizikos veiksnių diferencijavimo.
- 2.- Antras klausimas: ar gydymo poveikis gali tik susilpninti MI, ar ir sumažinti rizikos veiksnius sirgti širdies ligomis? Buvo pastebėtas įvairių pirminės ligos baigties komponentų nuoseklumas, nors statistinis patikimumas buvo gautas tik MI prevencijos atžvilgiu. Patikimas poveikis buvo pastebėtas širdies funkcijos nepakankamumo atveju. Šiuo klausimu būtinos tolesnės diskusijos.

Klinikinio veiksmingumo įvertinimas

Recenzuota indikacija remiasi EUROPA tyrimo rezultatais, eksperimentu, skirtu nustatyti perindoprilio gebėjimą sumažinti pavojų mirti nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, patirti nemirtiną ūmų MI ir, sustojus širdžiai, sėkmingai atgaivinti pacientus, sergančius stabilia koronarine širdies liga be širdies funkcijos nepakankamumo požymių. Rezultatai parodė, kad gydymas perindopriliumi kartą per dieną žymiai pagerino pirminės ligos baigtį. Ši nauda buvo statistiškai patikima nemirtino MI atveju - vienam iš sudėtinės ligos baigties komponentui. Buvo nustatyta nestatistiškai patikima palanki kitų dviejų komponentų tendencija.

Kaip buvo tikėtasi, pacientų, patyrusių revaskuliarizaciją, bet nepatyrusių MI, sutrikimų sunkumas, revaskuliarizacijos būdai ir paskirtas gydymas buvo skirtingi, todėl pareiškėjas buvo paprašytas spręsti esamą problemą, kad būtų galima pagrįsti šios specifinės pacientų grupės įtraukimą į pateiktą indikaciją.

Bendrovė pateikė duomenų, rodančių, kad šis pacientų pogrupis nėra toks heterogeninis, bet pakankamai panašus į visus EUROPA tyrimuose dalyvavusius pacientus, bent jau revaskuliarizacijos būdų ir skirto gydymo požiūriu. Didesnis procentas pacientų, kuriems viena ar daugiau didžiųjų arterijų (82,4 % ir 60,5 %) buvo susiaurėjusios bent 70 %, atitiktų pacientų, patyrusių revaskuliarizaciją, bet nesirgusių MI, rimtus vainikinius pažeidimus.

Pareiškėjas taip pat buvo prašomas pagrįsti indikaciją, paremtą aktualių publikacijų duomenimis apie kitus ACE-I, nurodant, kokie pacientai gali būti įtraukti, ir kokie yra gydymo tikslai. Sunkumų, lyginant skirtingus bandymus, kyla tada, kai tiriamos skirtingos populiacijos ir skirtingos ligos baigtys. Nepaisant to, pareiškėjas stengėsi remtis dviejų tyrimų (PEACE ir HOPE), kurių metu buvo tirti pacientai, sergantys stabilia VAL su normalia kraujo išstūmimo frakcija, rezultatais. HOPE ir PEACE bandymų rezultatai patvirtina EUROPA tyrimų rezultatus, parodančius pacientų su vidutine arba didele rizika sirgti širdies ligomis gydymo perindopriliumi veiksmingumą. Pacientai, patyrę revaskuliarizaciją, būtų įtraukti į tą pačią pacientų grupę.

Pareiškėjas taip pat buvo prašomas pagrįsti gydymo perindopriliumi, neskaitant MI pavojaus sumažinimo, veiksmingumą. Nors statistiškai patikima nauda dviems iš trijų kombinuotos ligos baigties komponentams nebuvo nustatyta dėl mažo tirtų atvejų kiekio, tačiau buvo pastebėta teigiama gydymo perindopriliumi tendencija. Antrinių pakeitimų metu buvo taip pat nustatytas ir pademonstruotas žymus preparato veiksmingumas visiems pacientams, sergantiems širdies funkcijos nepakankamumu.

Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomone, dviejų iš trijų kombinuotos ligos baigties komponentų statistiškai patikimų skirtumų trūkumas EUROPA tyrimuose nėra priežastis sutrumpinti indikaciją iki vieno komponento, jei yra nustatyta teigiama ir visiškai nuosekli šių dviejų komponentų tendencija. Kaip parodė antriniai pakeitimai, pagrįsta išplėsti indikaciją „MI pavojaus mažinimas“ ir formuluoti ją taip: „pavojaus sirgti širdies ligomis mažinimas“, įtraukiant pacientus, patyrusius miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją. Ši formuluoatė atitiktų pagrindinę Žmonėms skirtų vaistų komiteto produktų, kurių veiksmingumas nustatomas pagal kombinuotas ligos baigtis, politiką.

Remdamasis išdėstyta medžiaga, Žmonėms skirtų vaistų komitetas nusprendė, kad pateikta informacija tinkamai patvirtina Koverzilio indikaciją „*stabili vainikinių arterijų liga: pavojaus sirgti širdies ligomis mažinimas pacientams, patyrusiems miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją*“.

Apibendrinta naudos ir pavojaus išvada

Per susirinkimą, vykusį 2005 m. liepos 25–28 d., Žmonėms skirtų vaistų komitetas įvertino registravimo liudijimo turėtojo pateiktus veiksmingumo duomenis ir nusprendė, kad Koverzilis ir susijusių pavadinimų vaistai veiksmingai *sumažina pavojų sirgti širdies ligomis pacientams, sergantiems stabilia vainikinių arterijų liga, patyrusiems miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją*.

Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo suteikti II tipo pakeitimą ir išplėsti indikaciją.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PAKEITIMŲ PRIEŽASTYS

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistų komitetas atsižvelgė į Europos Komisijos reglamento (EK) Nr. 1084/2003 6 straipsnio 12 dalyje numatytą kreipimąsi dėl Koverzilio ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą),
- Registravimo liudijimo turėtojas priėmė Žmonėms skirtų vaistų komiteto Preparato charakteristikų santraukoje pasiūlytą tekstą:
 - 4.1 skyrių pasiūlyta papildyti šia indikacija:
„Stabili vainikinių arterijų liga: pavojus sirgti širdies ligomis mažinimas pacientams, patyrusiems miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją“.
 - 4.2 skyriuje posologija buvo atnaujinta taip:
Stabili vainikinių arterijų liga
Turi būti skiriama 4 mg KOVERZILIO dozė vieną kartą per dieną dvi savaites, po to dozė didinama iki 8 mg dozės vieną kartą per dieną, atsižvelgiant į inkstų funkciją ir su sąlyga, kad 4 mg dozė yra gerai toleruojama.
Vyresni pacientai vieną savaitę turi vartoti 2 mg dozę kartą per dieną, kitą savaitę – 4 mg dozę kartą per dieną. Taip didinti dozę iki 8 mg kartą per dieną, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 1 lentelę „Dozavimas, esant inkstų funkcijos sutrikimams“). Dozė didinama tik tada, jei prieš tai buvusi mažesnė dozė yra gerai toleruojama.
 - Įspėjimai buvo pateikti 4.4 skyriuje:
Stabili vainikinių arterijų liga
Jei pirmą gydymo perindoprilio mėnesį pasireiškia nestabilios krūtinės anginos epizodas, prieš tęsiant gydymą turi būti įvertinta vaisto nauda ir pavojus.
 - 4.8 skyriuje buvo pateikti šie papildomai nustatyti šalutiniai poveikiai:
Klinikiniai bandymai
Per EUROPA randomizacijos tyrimą buvo kaupiama informacija tik apie rimtus nepageidaujamus reiškinius. Nedaug pacientų patyrė rimtą nepageidaujamą šalutinį poveikį: 16 (0,3 %) iš 6122 perindoprilio gydytų pacientų ir 12 (0,2 %) iš 6107 placebo gydytų pacientų. Iš perindoprilio gydytų pacientų 6 pacientams buvo nustatyta hipotenzija, 3 – angioedema ir 1 pacientui – staigus širdies sustojimas. Kosuliu, hipotenzija arba kitokiu vaisto netoleravimu daugiau skundėsi perindoprilio, o ne placebo gydyti pacientai (atitinkamai 6,0 % (n=366) ir 2,1 % (n=129)).
 - 5.1 skyrius buvo atnaujintas, į jį įtraukti EUROPA tyrimo rezultatai:
Pacientai, sergantys stabilia vainikinių arterijų liga
EUROPA tyrimas vyko ne vienoje vietoje. Tai 4 metus trukęs tarptautinis, randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis bandymas, per kurį naudotas placebo.
Dvylika tūkstančių du šimtai aštuoniolika (12 218) vyresnių nei 18 metų amžiaus pacientų buvo randomizuoti gydant 8 mg perindoprilio dozėmis (n=6110) arba placebo (n=6108).
Tiriami pacientai sirgo vainikinių arterijų liga be klinikinių širdies funkcijos nepakankamumo požymių. Apskritai 90 % visų pacientų buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) patyrę vainikinių kraujagyslių revaskuliarizaciją. Daugelis pacientų tyrimų metu buvo ir įprastai gydomi, įskaitant trombocitų inhibitorius, lipidus mažinančias priemones ir beta blokatorius.
Svarbiausias veiksmingumo kriterijus buvo mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtinas miokardo infarktas ir (arba) sėkmingas atgaivinimas, sustojus širdžiai. Gydymas 8 mg perindoprilio dozėmis kartą per dieną žymiai pagerino pirminę ligos baigtį 1,9 % (20 % santykinis rizikos sumažėjimas, 95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001).
Pacientams, patyrusiems miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją, buvo nustatytas pirminės ligos baigties absoliutus 2,2 % pagerėjimas, atitinkantis 22,4 % santykinį pavojaus sumažėjimą (95 %CI [12,0; 31,6] – p<0,001), palyginus su placebo.

- Nebuvo nustatyta nepageidaujamų duomenų, susijusių su indikacijos išplėtimu.
- Žmonėms skirtų vaistų komitetas nusprendė, kad minėtos indikacijos naudos ir pavojaus santykis yra teigiamas,

Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo suteikti registravimo liudijimo pakeitimą, kurio preparato charakteristikų santrauka yra pateikta III priede, skirtame Koverziliui ir susijusių pavadinimų vaistams (žr. I priedą).

III PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<COVERSYL ir susiję pavadinimai>, <stiprumas>, tabletės

<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> 2 mg tabletės.

Tabletėje yra 1,669 mg perindoprilio (atitinka 2 mg *tert*-Butilamino perindoprilio).

<[Pildyti savo šalies kalba]>

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Tabletės.

<[Pildyti savo šalies kalba]>

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hipertenzija:

Hipertenzijos gydymas.

Širdies nepakankamumas:

Simptominio širdies nepakankamumo gydymas.

Stabili krūtinės angina

Širdies reiškinių rizikos ir (arba) revaskuliarizacijos būtinybės mažinimas stabiliaja krūtinės angina sergantiems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> rekomenduojama gerti kartą per parą, ryte, prieš pusryčius. Dozę reikia nustatyti, atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Hipertenzija:

Galima gydyti vien <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis arba jų vartoti kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 4 mg. Ji geriama kartą per parą, ryte.

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumas labai padidėjęs, ypač tuo atveju, jeigu yra renovaskulinė hipertenzija, širdies dekomensacija, sunki hipertenzija ar druskų ir (arba) vandens trūkumas, pradinė dozė gali labai sumažinti kraujospūdį. Tokius ligonius rekomenduojama pradėti gydyti 2 mg paros doze, atidžiai gydytojui prižiūrint.

Po mėnesio dozę galima padidinti ir skirti gerti po 8 mg kartą per parą.

Pradėjus gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, daugiausiai ji tikėtina tiems ligoniams, kurie vartoja diuretikų. Vadinas, tokius pacientus reikia pradėti gydyti atsargiai, kadangi jų organizme gali trūkti vandens ir (arba) druskų.

Likus 2 – 3 dienoms iki gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, gydymą diuretikais reikėtų, jeigu įmanoma, nutraukti (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu jų vartojimo nutraukti negalima, reikia pradėti gydyti 2 mg <COVERSYL ir susiję pavadinimai> paros doze, o gydymo metu sekti inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume. Tolesnė dozė nustatoma atsižvelgiant į kraujospūdžio reakciją. Prireikus galima skirti kartu vartoti diuretikų.

Senyvus žmones reikia pradėti gydyti 2 mg paros doze. Prireikus po mėnesio ją galima padidinti iki 4 mg, vėliau, jei reikia, – iki 8 mg (žr. žemiau esančią lentelę).

Simptominis širdies nepakankamumas:

Pradėti gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai>, kurio paprastai vartojama kartu su organizme kalio nesulaikančiais diuretikais arba (ir) digoksinu ir (arba) beta adrenoblokatoriais, reikia atidžiai gydytojui prižiūrint. Pradinė paros dozė yra 2 mg. Ji geriama ryte. Jeigu pacientas preparatą toleruoja, po 2 savaičių kartą per parą vartojamą dozę galima padidinti iki 4 mg. Dozę reikia nustatinėti atsižvelgiant į organizmo reakciją į preparatą.

Pacientus, kurie serga sunkiu širdies nepakankamumu arba yra didelės rizikos (sutrikusi inkstų funkcija, turi polinkį į elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, vartoja diuretikų ir (arba) kraujagysles plečiančių preparatų), šiuo vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti atidžiai gydytojui prižiūrint (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu yra didelė simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika, pvz., su hiponatremija susijęs arba nesusijęs druskų trūkumas, hipovolemija arba taikytas gydymas stiprų diurezinį poveikį sukeliančiais diuretikais, prieš gydymą <COVERSYL ir susiję pavadinimai> minėtas būkles reikia, jeigu įmanoma, pašalinti. Prieš pradėdant gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis ir gydymo metu reikia atidžiai sekti tokių ligonių kraujospūdį, inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Stabilioji krūtinės angina:

Stabilioji krūtinės angina sergantiems ligoniams pirmas 2 savaites reikia kartą per parą gerti 4 mg dozę. Jeigu pacientas tokią dozę toleruoja, ją, atsižvelgiant į inkstų funkciją, galima didinti iki 8 mg. Senyviems žmonėms pirmą savaitę reikia kartą per parą gerti 2 mg dozę, antrą savaitę – kartą per parą 4 mg dozę, po to paros dozę galima didinti iki 8 mg, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 1-ąją lentelę „Dozavimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi“).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi:

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, dozavimas nustatomas atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 1-ąją lentelę).

1 lentelė. Dozavimas ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kreatino klirensas (KR _{kl}) (ml/min.)	Rekomenduojamas dozavimas
KR _{kl} ≥ 60	4 mg per parą
30 < KR _{kl} < 60	2 mg kartą per parą
15 < KR _{kl} < 30	2 mg kas antra para
Hemodializuojami ligoniai*	
KR _{kl} < 15	2 mg dializės parą

* Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min. Hemodializuojamiems ligoniams preparato dozę reikia gerti po dializės.

Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi:

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“ ir 5.2 skyrių „Farmakokinetinės savybės“).

Vaikams:

Ar saugu ir veiksminga perindoprilio vartoti vaikams, netirta, todėl jų šiuo medikamentu gydyti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs organizmo jautrumas perindoprilui, kitokiems angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriams arba bet kuriai pagalbinei tablečių medžiagai.
- Ankstesnio AKF inhibitorių vartojimo metu buvusi angioneurozinė edema.
- Paveldėta arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- 4 – 6 nėštumo mėnuo (žr. 4.6 skyrių „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stabilioji krūtinės angina:

Jeigu pirmą gydymo perindoprilu mėnesį pasireiškia nestabiliosios krūtinės anginos priepuolis, reikia atidžiai nustatyti tolesnio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Hipotenzija:

AKF inhibitoriai gali sukelti kraujospūdžio kritimą. Jeigu hipertenzija nekomplikuota, simptominė hipotenzija pasireiškia retai. Ji labiau tikėtina tiems perindoprilu gydomiems pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažo druskos kiekio maiste, dializės, vėmimo ar viduriavimo, arba kurie serga sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“ ir 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Simptominė hipotenzija pasireiškė kai kuriems ligoniams, sergantiems simptominiu širdies nepakankamumu, tiek susijusiu, tiek nesusijusiu su inkstų nepakankamumu. Ji labiau tikėtina tiems pacientams, kurie serga sunkesniu širdies nepakankamumu ir vartoja didelę Henlės kilpoje veikiančių diuretikų dozę, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems yra hiponatremija. Pacientus, kuriems yra didesnė simptominės hipotenzijos rizika, gydymo pradžioje ir didinant dozę turi atidžiai prižiūrėti gydytojas (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ ir 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Tokių pat atsargumo priemonių būtina laikytis ir gydant krūtinės angina arba smegenų kraujagyslių liga sergančius ligonius, kadangi pasireiškus didelei hipotenzijai juos gali ištikti miokardo infarktas arba smegenų insultas.

Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti 0,9% (9 g/ml) natrio chlorido tirpalo. Dėl trumpalaikės hipotenzijos toliau perindoprilio vartoti nedraudžiama. Kraujo tūrį ir kraujospūdį padidinus, juo vėl galima pradėti gydyti.

Kai kuriems staziniu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams, kurių kraujospūdis yra normalus arba sumažėjęs, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletės jį gali labiau sumažinti. Toks poveikis tikėtinas, dėl jo preparato vartojimo dažniausiai nutraukti nereikia. Jeigu hipotenzija simptominė, gali prireikti mažinti dozę arba nutraukti preparato vartojimą.

Aortos ar mitralinė stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija:

Jeigu yra mitralinė stenozė arba kraujo tekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija, pvz., aortos stenozė arba hipertrofinė kardiomiopatija, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, kaip ir kitokiais AKF inhibitoriais, reikia gydyti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas:

Jeigu inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min.), pradinę perindoprilio dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“), tolesnę – atsižvelgiant į paciento reakciją į preparatą. Paprastai tokių ligonių kraujyje reikia sekti kalio ir kreatinino kiekį (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“).

Dėl hipotenzijos, pasireiškusių pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labiau pablogėti simptominiu širdies nepakankamumu sergančių ligonių inkstų funkcija. Kai kuriems tokiems pacientams pasireiškė ūminis, dažniausiai laikinas inkstų nepakankamumas.

Gydant AKF inhibitoriais, kai kuriems ligoniams, kuriems buvo abiejų inkstų (arba vieno, jeigu funkcionavo tik vienas inkstas) arterijų stenozė, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Preparato vartojimą nutraukus, minėti pokyčiai paprastai išnykdavo. Toks poveikis labiausiai tikėtinas inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams. Pacientams, sergantiems ir renovaskuline hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika yra didesnė. Tokius ligonius rekomenduojama pradėti gydyti atidžiai gydytojiui prižiūrint ir maža doze, kurią reikia didinti atsargiai. Kadangi diuretikai gali skatinti minėtos komplikacijos pasireišimą, jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmas 2 gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> savaites sekti inkstų funkciją.

Kai kuriems <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių, ypač kartu su diuretikais, vartojusiems hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie prieš gydymą inkstų kraujagyslių liga nesirgo, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Padaugėjimas paprastai būdavo mažas ir trumpalaikis. Toks poveikis labiausiai tikėtinas tiems ligoniams, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi prieš pradedant gydyti. Jiems gali prireikti mažinti diuretikų arba (ir) <COVERSYL ir susiję pavadinimai> dozę arba nutraukti vieno arba abiejų šių medikamentų vartojimą.

Hemodializė:

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams, kurių dializei buvo naudojamos didelio laidumo membranos, pasireiškė anafilaktoidinė reakcija. Vadinasi, tokių pacientų dializei reikia naudoti kitokias membranas arba juos gydyti kitokiais antihipertenziniais preparatais.

Inkstų persodinimas:

Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> patirties nėra.

Jautrumo padidėjimas, angioneurozinė edema:

Kai kuriems pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant <COVERSYL ir susiję pavadinimai>, retais atvejais atsirado veido, galūnių, lūpų, gleivinės, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Ji galima bet kuriuo gydymo metu. Tokiai edemai pasireiškus, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartojimą būtina tuoj pat nutraukti, ligonį pradėti tinkamai nuo jos gydyti ir sekti tol, kol simptomai visiškai išnyks. Nors veidą ir lūpas apimanti edema paprastai išnykdavo savaime, tačiau vartojant antihistamininių preparatų simptomai palengvėdavo.

Angioneurozinė edema, susijusi su gerklų edema, gali būti mirtina. Jeigu edema apima liežuvį, tikrąjį balso aparatą ar gerklas, galima kvėpavimo takų obstrukcija, todėl tokiam ligoniui būtina skubi medicinos pagalba: reikia injekuoti adrenalino ir (arba) palaikyti laisvus kvėpavimo takus. Tokį pacientą reikia atidžiai prižiūrėti tol, kol visiškai išnyks simptomai.

Žmonėms, kuriems angioneurozinė edema buvo atsiradusi ne dėl AKF inhibitorių vartojimo, jos pasireiškimo rizika gydymo šiais preparatais metu gali būti didesnė (žr. 4.3 skyrių „Kontraindikacijos“).

Mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezė:

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kurių MTL aferezei buvo naudota dekstrano sulfato, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. Prieš aferezę AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokios reakcijos atvejų nebuvo.

Desensibilizacija:

AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams desensibilizacijos (pvz., nuo alergijos vabzdžių nuodams) metu prasidėdavo anafilaktoidinė reakcija. AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokia reakcija nepasireiškėdavo, tačiau vartojimą atnaujinus, ji vėl pasikartodavo.

Kepenų nepakankamumas:

AKF inhibitorių vartojimas siejamas su retais atvejais pasireiškiančiu sindromu, prasidedančiu cholestazine gelta ir progresuojančiu į žaibinę kepenų nekrozę, kartais net mirtį. Šio sindromo atsiradimo būdas nežinomas. Jeigu gydant AKF inhibitoriais atsiranda gelta arba gerokai padaugėja kepenų fermentų, preparato vartojimą reikia nutraukti ir pacientą tinkamai ištirti (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija:

Kai kuriems AKF inhibitoriais gydomiems ligoniams pasireiškė neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija bei anemija. Jeigu inkstų funkcija normali ir nėra kitokių rizikos veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Pacientus, kurie vartoja alopurinolio ar prokainamido, kurie gydomi imuninės sistemos funkciją slopinančiu būdu, kuriems yra kraujagyslių kolagenozė arba keli minėti rizikos veiksniai, ypač tuo atveju, jeigu prieš pradedant gydyti buvo sutrikusi inkstų funkcija, perindoprilui reikia gydyti itin atsargiai. Kai kuriems iš minėtų ligonių gydymo metu pasireiškė sunki infekcinė liga, kurios intensyvus gydymas antibiotikais keliems pacientams buvo neveiksmingas. Tokius ligonius gydant perindoprilu, reikia periodiškai nustatinėti leukocitų kiekį kraujyje ir įspėti, kad atsiradus infekcijos simptomų informuotą gydytoją.

Rasė:

Juodaodžiams AKF inhibitoriai angioneurozinę edemą sukelia dažniau negu nejuodaodžiams.

Perindoprilis, kaip ir kitokie AKF inhibitoriai, juodaodžiams kraujospūdį mažina silpniau negu nejuodaodžiams galbūt todėl, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje renino kiekis būna mažas dažniau negu nejuodaodžių.

Kosulys:

Vartojant AKF inhibitorių, gali atsirasti kosulys. Paprastai jis būna sausas ir išsilaikantis. Gydymą nutraukus, kosulys išnyksta. Jeigu jis prasideda AKF inhibitorių vartojimo metu, reikia nustatyti priežastį.

Operacija, anestezija:

Jeigu atliekama didelė operacija arba kraujospūdį mažinančiais medikamentais sukeliamą anesteziją, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletės gali blokuoti angiotenzino II atsiradimą, vykstantį dėl kompensacinio renino išsiskyrimo. Dėl šios priežasties pasireiškusią hipotenziją gali pašalinti kraujo tūrio sunormalinimas.

Hiperkaliemija:

Kai kurių AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, gydomų ligonių kraujo serume padidėjo kalio kiekis. Hiperkaliemijos pasireiškimo rizika yra didesnė tiems pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas ar nesureguliuotas cukrinis diabetas, kurie vartoja kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba medikamentų, didinančių kalio kiekį organizme, pvz., heparino. Jeigu minėtų preparatų kartu su perindoprilu vartoti būtina, patariama reguliariai matuoti kalio kiekį kraujyje.

Cukrinis diabetas:

Pirmus tris gydymo AKF inhibitoriais mėnesius reikia atidžiai sekti cukraus kiekį diabetikų, vartojančių insulino arba geriamųjų preparatų nuo cukrinio diabeto, kraujyje (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Litis:

Ličio kartu su perindoprilu vartoti paprastai nepatariama (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio:
Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, kartu su perindopriliumi vartoti paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Nėštumo ir žindymo laikotarpis:

Žr. 4.3 skyrių „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Diuretikai:

Pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labai kristi diuretikų vartojančių pacientų, ypač tų, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) druskų, kraujospūdis. Jeigu prieš gydymą nutraukiamas diuretikų vartojimas, pacientas daugiau vartojama skysčių ir (arba) druskų bei pradedamas gydyti maža doze, kuri didinama palaipsniui, hipotenzinis poveikis būna silpnesnis.

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio:

Nors vartojant perindoprilio kalio kiekis kraujo serume dažniausiai būna normalus, tačiau kai kuriems ligoniams galima hiperkaliemija. Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., spironolaktono, triamtereno, amilorido), kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, gali gerokai padidėti kalio kiekis kraujo serume. Dėl to minėtų preparatų kartu su perindopriliumi vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu šie preparatai būtini dėl pasireiškusių hipokaliemijos, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume.

Litis:

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai gali didinti toksinio ličio poveikio pasireiškimo riziką ir dar labiau stiprinti dėl sąveikos su AKF inhibitoriais sustiprėjusį toksinį ličio poveikį. Kartu su perindopriliumi ličio vartoti nerekomenduojama. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nesteroidiniai priešuždegiminiai ir priešreumatiniai preparatai:

Vartojant nesteroidinių preparatų nuo uždegimo, gali silpnėti antihipertenzinis AKF inhibitorių poveikis. Nesteroidinių preparatų nuo uždegimo vartojant kartu su AKF inhibitoriais, pasireiškia adityvus poveikis kalio kiekio kraujyje didėjimui, gali pablogėti inkstų funkcija. Paprastai tokie pokyčiai yra laikini. Retais atvejais galimas ūminis inkstų nepakankamumas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pvz., senyviems ar dehidruotiems žmonėms.

Antihipertenziniai ir kraujagysles plečiantys preparatai:

Šie medikamentai gali stiprinti perindoprilio sukiamą kraujospūdžio mažėjimą. Kartu su perindopriliumi vartojant nitroglicerino, kitokių nitratų ar kitų kraujagysles plečiančių preparatų, kraujospūdis gali dar labiau mažėti.

Preparatai nuo cukrinio diabeto:

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, jog AKF inhibitorių vartojant kartu su medikamentais nuo diabeto (insulinu, geriamaisiais preparatais) gali labiau mažėti cukraus kiekis kraujyje ir dėl to atsirasti hipoglikemijos rizika. Tokia sąveika labiau tikėtina pirmas gydymo savaites ir pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Acetilsalicilo rūgštis, tromboliziniai preparatai, beta adrenoblokatoriai, nitratai:

Perindoprilio galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (jeigu ja slopinama trombocitų agregacija), trombolizinais preparatais, beta adrenoblokatoriais arba (ir) nitratais.

Tricikliai antidepresantai, preparatai nuo psichozės, anestetikai:

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kai kurių anestetikų, triciklių antidepresantų ar preparatų nuo psichozės, gali daugiau mažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Simpatikomimetikai:

Simpatikomimetikai gali silpninti AKF inhibitorių sukiamą antihipertenzinį poveikį.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas:

Pirmus tris nėštumo mėnesius <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartoti negalima. Jeigu moteris planuoja pastoti arba pastoja gydymo metu, preparato vartojimą būtina kiek galima greičiau nutraukti ir vietoj jo pradėti gydyti kitokiais medikamentais. Kontroliniais tyrimais AKF inhibitorių poveikis nėščioms moterims nenustatinėtas, tačiau nedaugelio moterų, preparato vartojusių pirmųjų trijų nėštumo mėnesių laikotarpiu, tyrimų metu toksinio poveikio vaisiui, dėl kurio galimas toliau minimas apsigimimas, nepastebėta.

4 – 9 nėštumo mėnesiais perindoprilio vartoti draudžiama.

Žinoma, jog AKF inhibitoriai, ilgai vartojami paskutiniųjų 6 nėštumo mėnesių laikotarpiu, žmogaus vaisiui sukelia toksinį poveikį (silpnina inkstų funkciją, sukelia oligohidramnioną, lėtina kaukolės kaulėjimą) ir naujagimiui: inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją (žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“).

Reikia ultragarsu sekti moterų, perindoprilio vartojusių nuo 4 nėštumo mėnesio, vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Žindymo laikotarpis:

Ar perindoprilio patenka į motinos pieną, nežinoma. Žindyvėms <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ir valdant mechanizmus negalima pamiršti, kad perindoprilis kartais gali sukelti galvos svaigimą ir nuovargį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs gydymo perindopriliumu metu. Sutrikimų dažnis vertinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), įskaitant pavienius atvejus.

Psichikos sutrikimai:

Nedažni: nuotaikos pokytis, miego sutrikimas.

Nervų sistemos sutrikimai:

Dažni: galvos skausmas, svaigimas ar sukimas, parestезija.

Labai reti: konfūzija.

Akies sutrikimai:

Dažni: regos sutrikimas.

Ausies ir labirinto sutrikimai:

Dažni: spengimas ausyse.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai:

Dažni: hipotenzija ir jos sukelti pokyčiai.

Labai reti: aritmija, krūtinės angina, miokardo infarktas ar smegenų insultas, galbūt antriniai, pasireiškiantys didelės rizikos ligoniams dėl didelės hipotenzijos (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai:

Dažni: kosulys, dispnėja.

Nedažni: bronchų spazmas.

Labai reti: eozinofilinė pneumonija, rinitas.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, disgeuzija, dispepsija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas.

Nedažni: burnos džiūvimas.

Labai reti: pankreatitas.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai:

Labai reti: hepatitas, pažeidžiantis kepenų ląsteles arba cholestazinis (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Dažni: išbėrimas, niežulys.

Nedažni: veido, galūnių, lūpų, gleivinės, liežuvio, tikrojo balso aparato arba gerklų angioneurozinė edema, urtikarija (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Labai reti: daugiaformė eritema.

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai:

Dažni: raumenų mėšlungis.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:

Nedažni: inkstų nepakankamumas.

Labai reti: ūminis inkstų nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai:

Nedažni: impotencija.

Bendri sutrikimai:

Dažni: astenija.

Nedažni: prakaitavimas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:

Labai reti: hemoglobino kiekio ir hematokrito sumažėjimas, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitozė, pancitopenija. Pacientams, kuriems yra paveldėtas gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės trūkumas retais atvejais gali pasireikšti hemolizinė anemija (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Tyrimai:

Gali padidėti karbamido kiekis kraujyje, kraujo plazmoje padaugėti kreatinino, pasireikšti hiperkaliemija (ypač jeigu yra inkstų nepakankamumas), išnykstanti preparato vartojimą nutraukus, sunkus širdies nepakankamumas ar renovaskulinė hipertenzija. Retais atvejais kraujo serume gali padaugėti kepenų fermentų ir bilirubino.

Klinikinių tyrimų duomenys:

Tyrimo EUROPA metu atsitiktinai parinktu laikotarpiu buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Jų atsirado 16 iš 6122 (0,3%) perindoprilio vartojusių pacientų ir 12 iš 6107 (0,2%) placebo vartojusių tiriamųjų. 6 perindoprilio vartojusiems ligoniams pasireiškė hipotenzija, 3 – angioneurozinė

edema, vienam – staigus širdies sustojimas. Dėl kosulio, hipotenzijos ar kitokio netoleruojamo poveikio perindoprilio vartojimą reikėjo nutraukti dažniau negu placebo, atitinkamai 6% (N = 366) ir 2,1% (N = 129) tiriamųjų.

4.9 Perdozavimas

Perindoprilio perdozavimo atvejų yra mažai. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai yra hipotenzija, kolapsas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacija, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Apsinuodijusiam ligoniui rekomenduojama į veną infuzuoti 0,9% natrio chlorido tirpalo. Prasidėjus hipotenzijai, ligonį reikia paguldyti taip, kaip guldoma ištikus šokui. Gali prireikti į veną infuzuoti angiotenzino II arba (ir) į ją švirkšti katecholaminų. Perindoprilį iš kraujo galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu atsiranda atspari bradikardija, būtinas širdies stimulatorius. Reikia nepertraukimai sekti gyvybinius požymius, elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

ATC kodas – C09A A04.

Perindoprilis yra fermento, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II, inhibitorius. AKF, arba kinazė, yra egzopeptidazė, kuri ne tik angiotenziną I verčia kraujagysles sutraukiančią medžiagą angiotenzinu II, bet ir skaldo jas plečiančią medžiagą bradikininą į neveiklius heptapeptidus. AKF užslopinus, kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II kiekis ir dėl to padidėja renino aktyvumas (dėl neigiamojo grįžtamojo ryšio slopinimo) bei sumažėja aldosterono sekrecija. Kadangi AKF ardo bradikininą, todėl juos užslopinus lokaliai ir sisteminėje kraujotakoje padidėja kalikreino ir kininų sistemos tonusas (dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Įmanoma, jog šie pokyčiai gali prisidėti prie AKF inhibitorių sukeliama kraujospūdžio mažėjimo ir būti svarbūs tam tikro nepageidaujamo poveikio (pvz., kosulio) pasireiškimui.

Perindoprilis veikia per veiklą savo metabolitą prindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF neslopiną.

Hipertenzija:

Perindoprilis yra veiksmingas gydant lengvą, vidutinio sunkumo ar sunkią hipertenziją. Sistolinį ir diastolinį kraujospūdį medikamentas mažina ir stovint, ir gulint.

Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, todėl mažėja kraujospūdis. Periferinė kraujotaka sustiprėja, tačiau širdies susitraukimų dažnis nekinta.

Inkstų kraujotaka paprastai sustiprėja, tačiau glomerulų filtracijos greitis dažniausiai nekinta.

Išgėrus vieną dozę, daugiausiai kraujospūdis sumažėja po 4 – 6 val., veiksmingas poveikis išsilaiko ne trumpiau kaip 24 val. Tuo metu, kai koncentracija mažiausia, antihipertenzinis poveikis būna 87 - 100% stipriausio poveikio.

Kraujospūdis pradeda mažėti greitai. Jeigu pacientas į preparatą reaguoja, kraujospūdis sunormalėja per mėnesį, tolesnio gydymo metu poveikis neišnyksta, tachifilaksija nepasireiškia.

Preparato vartojimą nutraukus, atoveiksmio reakcijos nebūna.

Perindoprilis mažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Įrodyta, jog žmogui preparatas sukelia tokį poveikį: plečia kraujagysles, gerina stambiųjų arterijų elastingumą, mažina smulkiųjų kraujagyslių sienelės viduriniojo dangalo ir spindžio santykį.

Kartu su perindoprilu pradėjus vartoti tiazidinių diuretikų, pasireiškia adityvus sinergetinis poveikis, be to, mažėja pastarųjų preparatų sukeliamos hipokaliemijos pasireiškimo rizika.

Širdies nepakankamumas:

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> mažina širdies prieškrūvį ir pokrūvį, todėl lengvina širdies darbą.

Tyrimų metu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams preparatas sukėlė tokį poveikį:

- mažino spaudimą kairiajame ir dešiniajame širdies skilvelyje jų prisipildymo metu;
- mažino bendrą periferinį kraujagyslių pasipriešinimą;
- didino širdies išstumiamo kraujo tūrį, gerino širdies indeksą.

Lyginamųjų tyrimų metu pirma 2 mg <COVERSYL ir susiję pavadinimai> dozė, palyginti su placebo, lengvu ar vidutiniu sunkumo širdies nepakankamumu sergančių ligonių kraujospūdžio reikšmingai nemažino.

Stabilioji krūtinės angina:

4 metų trukmės tarptautinis, atsitiktinių imčių, kontrolinis (poveikis lygintas su placebo sukeliamu) klinikinis tyrimas EUROPA buvo atliktas dvigubai aklu būdu keliuose mokslo centruose.

Dvylika tūkstančių du šimtai dvylika (12218) tyrime dalyvavusių vyresnių nei 18 metų pacientų atsitiktiniu būdu buvo suskirstyta į dvi grupes: viena jų (6110 tiriamųjų) vartojo 8 mg perindoprilio paros dozę, kita (6108 tiriamųjų) – placebo.

Tiriamiesiems krūtinės angina buvo įrodyta, tačiau klinikinių širdies nepakankamumo požymių jiems nebuvo. 90% tyrime dalyvavusių ligonių buvo pernešę miokardo infarktą ir (arba) širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos operaciją. Tyrimo metu daugumas pacientų tiriamojo preparato pradėjo vartoti jau vartodami įprastinių medikamentų, įskaitant antitrombocitinius preparatus, lipidų kiekį kraujyje mažinančius medikamentus ir beta adrenoblokatorius.

Svarbiausias veiksmingumo kriterijus buvo sudėtinis: kardiovaskulinis mirštamumas, nemirtino miokardo infarkto ir (arba) širdies sustojimo, kurio metu ligonį pavyko atgaivinti, dažnis. Gydytas kartą per parą geriama 8 mg perindoprilio doze lėmė pastebimą absoliutų svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimą 1,9% (santykinės rizikos sumažėjimas buvo 20%, 95 % PI [9,4;28,6] – p < 0,001).

Miokardo infarktą arba (ir) revaskuliarizacijos operaciją pernešusiems tiriamiesiems, vartojusiems perindoprilio, palyginti su vartojusiais placebo, absoliutus svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimas buvo 2,2% (santykinės rizikos sumažėjimas buvo 22,4%, 95 % PI [12; 31,6] – p < 0,001).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgertas perindoprilis absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujyje atsiranda po valandos, biologinis prieinamumas yra 65 - 70%.

Maždaug 20% absorbuoto perindoprilio kiekio virsta veikliu metabolitu perindoprilatu. Be veiklaus perindoprilato, atsiranda dar penkių rūšių neveiklių metabolitų. Perindoprilio pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 1 val. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 3 – 4 val.

Kadangi maistas mažina perindoprilio virtimą perindoprilatu, vadinasi, ir biologinį prieinamumą, todėl <COVERSYL ir susiję pavadinimai> reikia gerti kartą per parą, prieš pusryčius.

Neprisijungusio perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Prie kraujo baltymų, daugiausiai angiotenziną konvertuojančių fermentų, jungiasi 20% perindoprilato, tačiau prisijungimas priklauso nuo koncentracijos dydžio.

Perindoprilatas iš organizmo šalinamas su šlapimu. Neprisijungusios perindoprilato frakcijos pusinės eliminacijos laikas yra 3 – 5 val. Dėl perindoprilato atsipalaidavimo iš junginių su AKF pusinės efektyvios eliminacijos laikas yra 25 val., pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 4 paras.

Vartojant kartotines dozes, perindoprilio organizme nesikaupia.

Senyvų žmonių ir ligonių, sergančių inkstų ar širdies nepakankamumu, organizme perindoprilato eliminacija vyksta lėčiau, todėl inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems ligoniams dozę patariama nustatyti, atsižvelgiant į nepakankamumo sunkumą (kreatinino klirensą).

Dializės metu perindoprilato klirensas yra 70 ml/min.

Kepenų ciroze sergančių ligonių organizme perindoprilio farmakokinetika yra kitokia: nepakitusio preparato klirensas kepenyse yra perpus mažesnis, tačiau perindoprilato kiekis nebūna mažesnis, todėl dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ ir 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu žiurkės ir beždžionėms enteriniu būdu vartojamo perindoprilio toksinio poveikio organas „taikiny“ buvo inkstai. Jiems medikamentas sukėlė laikiną pažeidimą.

Tyrimų *in vivo* bei *in vitro* metu mutageninio poveikio nepastebėta.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu žiurkėms, pelėms, triušiams ir beždžionėms embriotoksiniui ir teratogeninio poveikio preparatas nedarė. Vis dėlto įrodyta, jog AKF inhibitoriai, vartojami vėlyvosios vaisiaus vystymosi fazės metu, vystymuisi daro neigiamą poveikį, dėl kurio žiurkių ir triušių vaisius nugaišdavo arba atsirasdavo sklaidos trūkumų: pvz., inkstų pažeidimą, daugiau jauniklių nugaišdavo perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu.

Ar medikamentas daro kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su žiurkėmis ir pelėmis nenustatinėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.2 Nesuderinamumas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.3 Tinkamumo laikas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.4 Specialios laikymo sąlygos

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.5 Pakuotė ir jos turinys

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu <bei jo likučių naikinimo > instrukcija

<[Pildyti savo šalies kalba]>

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

<[Pildyti savo šalies kalba]>

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<COVERSYL ir susiję pavadinimai>, <stiprumas>, tabletės

<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> 4 mg tabletės.

Tabletėje yra 3,338 mg perindoprilio (atitinka 4 mg *tert*-Butilamino perindoprilio).

<[Pildyti savo šalies kalba]>

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Tabletės.

<[Pildyti savo šalies kalba]>

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hipertenzija:

Hipertenzijos gydymas.

Širdies nepakankamumas:

Simptominio širdies nepakankamumo gydymas.

Stabili krūtinės angina

Širdies reiškinių rizikos ir (arba) revaskuliarizacijos būtinybės mažinimas stabiliaja krūtinės angina sergantiems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> rekomenduojama gerti kartą per parą, ryte, prieš pusryčius. Dozę reikia nustatyti, atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Hipertenzija:

Galima gydyti vien <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis arba jų vartoti kartu su kitais antihipertenziniais preparatais.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 4 mg. Ji geriama kartą per parą, ryte.

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumas labai padidėjęs, ypač tuo atveju, jeigu yra renovaskulinė hipertenzija, širdies dekomensacija, sunki hipertenzija ar druskų ir (arba) vandens trūkumas, pradinė dozė gali labai sumažinti kraujospūdį. Tokius ligonius rekomenduojama pradėti gydyti 2 mg paros doze, atidžiai gydytojui prižiūrint.

Po mėnesio dozę galima padidinti ir skirti gerti po 8 mg kartą per parą.

Pradėjus gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, daugiausiai ji tikėtina tiems ligoniams, kurie vartoja diuretikų. Vadinas, tokius pacientus reikia pradėti gydyti atsargiai, kadangi jų organizme gali trūkti vandens ir (arba) druskų.

Likus 2 – 3 dienoms iki gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, gydymą diuretikais reiktų, jeigu įmanoma, nutraukti (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jeigu jų vartojimo nutraukti negalima, reikia pradėti gydyti 2 mg <COVERSYL ir susiję pavadinimai> paros doze, o gydymo metu sekti inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume. Tolesnė dozė nustatoma atsižvelgiant į kraujospūdžio reakciją. Prireikus galima skirti kartu vartoti diuretikų.

Senyvus žmones reikia pradėti gydyti 2 mg paros doze. Prireikus po mėnesio ją galima padidinti iki 4 mg, vėliau, jei reikia, – iki 8 mg (žr. žemiau esančią lentelę).

Simptominis širdies nepakankamumas:

Pradėti gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai>, kurio paprastai vartojama kartu su organizme kalio nesulaikančiais diuretikais arba (ir) digoksinu ir (arba) beta adrenoblokatoriais, reikia atidžiai gydytojui prižiūrint. Pradinė paros dozė yra 2 mg. Ji geriama ryte. Jeigu pacientas preparatą toleruoja, po 2 savaičių kartą per parą vartojamą dozę galima padidinti iki 4 mg. Dozę reikia nustatinėti atsižvelgiant į organizmo reakciją į preparatą.

Pacientus, kurie serga sunkiu širdies nepakankamumu arba yra didelės rizikos (sutrikusi inkstų funkcija, turi polinkį į elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, vartoja diuretikų ir (arba) kraujagysles plečiančių preparatų), šiuo vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti atidžiai gydytojui prižiūrint (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu yra didelė simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika, pvz., su hiponatremija susijęs arba nesusijęs druskų trūkumas, hipovolemija arba taikytas gydymas stiprų diurezinį poveikį sukeliančiais diuretikais, prieš gydymą <COVERSYL ir susiję pavadinimai> minėtas būkles reikia, jeigu įmanoma, pašalinti. Prieš pradėdant gydyti <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis ir gydymo metu reikia atidžiai sekti tokių ligonių kraujospūdį, inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Stabilioji krūtinės angina:

Stabilioji krūtinės angina sergantiems ligoniams pirmas 2 savaites reikia kartą per parą gerti 4 mg dozę. Jeigu pacientas tokią dozę toleruoja, ją, atsižvelgiant į inkstų funkciją, galima didinti iki 8 mg. Senyviems žmonėms pirmą savaitę reikia kartą per parą gerti 2 mg dozę, antrą savaitę – kartą per parą 4 mg dozę, po to paros dozę galima didinti iki 8 mg, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 1-ąją lentelę „Dozavimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi“).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi:

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, dozavimas nustatomas atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 1-ąją lentelę).

1 lentelė. Dozavimas ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kreatino klirensas (KR _{kl}) (ml/min.)	Rekomenduojamas dozavimas
KR _{kl} ≥ 60	4 mg per parą
30 < KR _{kl} < 60	2 mg kartą per parą
15 < KR _{kl} < 30	2 mg kas antra para
Hemodializuojami ligoniai*	
KR _{kl} < 15	2 mg dializės parą

* Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min. Hemodializuojamiems ligoniams preparato dozę reikia gerti po dializės.

Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi:

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“ ir 5.2 skyrių „Farmakokinetinės savybės“).

Vaikams:

Ar saugu ir veiksminga perindoprilio vartoti vaikams, netirta, todėl jų šiuo medikamentu gydyti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs organizmo jautrumas perindoprilui, kitokiems angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriams arba bet kuriai pagalbinei tablečių medžiagai.
- Ankstesnio AKF inhibitorių vartojimo metu buvusi angioneurozinė edema.
- Paveldėta arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- 4 – 6 nėštumo mėnuo (žr. 4.6 skyrių „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stabilioji krūtinės angina:

Jeigu pirmą gydymo perindoprilu mėnesį pasireiškia nestabiliosios krūtinės anginos priepuolis, reikia atidžiai nustatyti tolesnio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Hipotenzija:

AKF inhibitoriai gali sukelti kraujospūdžio kritimą. Jeigu hipertenzija nekomplikuota, simptominė hipotenzija pasireiškia retai. Ji labiau tikėtina tiems perindoprilu gydomiems pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažo druskos kiekio maiste, dializės, vėmimo ar viduriavimo, arba kurie serga sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“ ir 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Simptominė hipotenzija pasireiškė kai kuriems ligoniams, sergantiems simptominiu širdies nepakankamumu, tiek susijusiu, tiek nesusijusiu su inkstų nepakankamumu. Ji labiau tikėtina tiems pacientams, kurie serga sunkesniu širdies nepakankamumu ir vartoja didelę Henlės kilpoje veikiančių diuretikų dozę, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems yra hiponatremija. Pacientus, kuriems yra didesnė simptominės hipotenzijos rizika, gydymo pradžioje ir didinant dozę turi atidžiai prižiūrėti gydytojas (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ ir 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Tokių pat atsargumo priemonių būtina laikytis ir gydant krūtinės angina arba smegenų kraujagyslių liga sergančius ligonius, kadangi pasireiškus didelei hipotenzijai juos gali ištikti miokardo infarktas arba smegenų insultas.

Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti 0,9% (9 g/ml) natrio chlorido tirpalo. Dėl trumpalaikės hipotenzijos toliau perindoprilio vartoti nedraudžiama. Kraujo tūrį ir kraujospūdį padidinus, juo vėl galima pradėti gydyti.

Kai kuriems staziniu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams, kurių kraujospūdis yra normalus arba sumažėjęs, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletės jį gali labiau sumažinti. Toks poveikis tikėtinas, dėl jo preparato vartojimo dažniausiai nutraukti nereikia. Jeigu hipotenzija simptominė, gali prireikti mažinti dozę arba nutraukti preparato vartojimą.

Aortos ar mitralinė stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija:

Jeigu yra mitralinė stenozė arba kraujo tekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija, pvz., aortos stenozė arba hipertrofinė kardiomiopatija, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletėmis, kaip ir kitokiais AKF inhibitoriais, reikia gydyti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas:

Jeigu inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min.), pradinę perindoprilio dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“), tolesnę – atsižvelgiant į paciento reakciją į preparatą. Paprastai tokių ligonių kraujyje reikia sekti kalio ir kreatinino kiekį (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“).

Dėl hipotenzijos, pasireiškusios pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labiau pablogėti simptominiu širdies nepakankamumu sergančių ligonių inkstų funkcija. Kai kuriems tokiems pacientams pasireiškė ūminis, dažniausiai laikinas inkstų nepakankamumas.

Gydant AKF inhibitoriais, kai kuriems ligoniams, kuriems buvo abiejų inkstų (arba vieno, jeigu funkcionavo tik vienas inkstas) arterijų stenozė, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Preparato vartojimą nutraukus, minėti pokyčiai paprastai išnykdavo. Toks poveikis labiausiai tikėtinas inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams. Pacientams, sergantiems ir renovaskuline hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika yra didesnė. Tokius ligonius rekomenduojama pradėti gydyti atidžiai gydytojiui prižiūrint ir maža doze, kurią reikia didinti atsargiai. Kadangi diuretikai gali skatinti minėtos komplikacijos pasireišimą, jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmas 2 gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> savaites sekti inkstų funkciją.

Kai kuriems <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių, ypač kartu su diuretikais, vartojusiems hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie prieš gydymą inkstų kraujagyslių liga nesirgo, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Padaugėjimas paprastai būdavo mažas ir trumpalaikis. Toks poveikis labiausiai tikėtinas tiems ligoniams, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi prieš pradedant gydyti. Jiems gali prireikti mažinti diuretikų arba (ir) <COVERSYL ir susiję pavadinimai> dozę arba nutraukti vieno arba abiejų šių medikamentų vartojimą.

Hemodializė:

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams, kurių dializei buvo naudojamos didelio laidumo membranos, pasireiškė anafilaktoidinė reakcija. Vadinasi, tokių pacientų dializei reikia naudoti kitokias membranas arba juos gydyti kitokiais antihipertenziniais preparatais.

Inkstų persodinimas:

Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo <COVERSYL ir susiję pavadinimai> patirties nėra.

Jautrumo padidėjimas, angioneurozinė edema:

Kai kuriems pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant <COVERSYL ir susiję pavadinimai>, retais atvejais atsirado veido, galūnių, lūpų, gleivinės, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Ji galima bet kuriuo gydymo metu. Tokiai edemai pasireiškus, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartojimą būtina tuoj pat nutraukti, ligonį pradėti tinkamai nuo jos gydyti ir sekti tol, kol simptomai visiškai išnyks. Nors veidą ir lūpas apimanti edema paprastai išnykdavo savaime, tačiau vartojant antihistamininių preparatų simptomai palengvėdavo.

Angioneurozinė edema, susijusi su gerklų edema, gali būti mirtina. Jeigu edema apima liežuvį, tikrąjį balso aparatą ar gerklas, galima kvėpavimo takų obstrukcija, todėl tokiam ligoniui būtina skubi medicinos pagalba: reikia injekuoti adrenalino ir (arba) palaikyti laisvus kvėpavimo takus. Tokį pacientą reikia atidžiai prižiūrėti tol, kol visiškai išnyks simptomai.

Žmonėms, kuriems angioneurozinė edema buvo atsiradusi ne dėl AKF inhibitorių vartojimo, jos pasireiškimo rizika gydymo šiais preparatais metu gali būti didesnė (žr. 4.3 skyrių „Kontraindikacijos“).

Mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezė:

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kurių MTL aferezei buvo naudota dekstrano sulfato, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. Prieš aferezę AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokios reakcijos atvejų nebuvo.

Desensibilizacija:

AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams desensibilizacijos (pvz., nuo alergijos vabzdžių nuodams) metu prasidėdavo anafilaktoidinė reakcija. AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokia reakcija nepasireiškėdavo, tačiau vartojimą atnaujinus, ji vėl pasikartodavo.

Kepenų nepakankamumas:

AKF inhibitorių vartojimas siejamas su retais atvejais pasireiškiančiu sindromu, prasidedančiu cholestazine gelta ir progresuojančiu į žaibinę kepenų nekrozę, kartais net mirtį. Šio sindromo atsiradimo būdas nežinomas. Jeigu gydant AKF inhibitoriais atsiranda gelta arba gerokai padaugėja kepenų fermentų, preparato vartojimą reikia nutraukti ir pacientą tinkamai ištirti (žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija:

Kai kuriems AKF inhibitoriais gydomiems ligoniams pasireiškė neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija bei anemija. Jeigu inkstų funkcija normali ir nėra kitokių rizikos veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Pacientus, kurie vartoja alopurinolio ar prokainamido, kurie gydomi imuninės sistemos funkciją slopinančiu būdu, kuriems yra kraujagyslių kolagenozė arba keli minėti rizikos veiksniai, ypač tuo atveju, jeigu prieš pradedant gydyti buvo sutrikusi inkstų funkcija, perindoprilui reikia gydyti itin atsargiai. Kai kuriems iš minėtų ligonių gydymo metu pasireiškė sunki infekcinė liga, kurios intensyvus gydymas antibiotikais keliems pacientams buvo neveiksmingas. Tokius ligonius gydant perindoprilu, reikia periodiškai nustatinėti leukocitų kiekį kraujyje ir įspėti, kad atsiradus infekcijos simptomų informuotą gydytoją.

Rasė:

Juodaodžiams AKF inhibitoriai angioneurozinę edemą sukelia dažniau negu nejuodaodžiams.

Perindoprilis, kaip ir kitokie AKF inhibitoriai, juodaodžiams kraujospūdį mažina silpniau negu nejuodaodžiams galbūt todėl, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje renino kiekis būna mažas dažniau negu nejuodaodžių.

Kosulys:

Vartojant AKF inhibitorių, gali atsirasti kosulys. Paprastai jis būna sausas ir išsilaikantis. Gydymą nutraukus, kosulys išnyksta. Jeigu jis prasideda AKF inhibitorių vartojimo metu, reikia nustatyti priežastį.

Operacija, anestezija:

Jeigu atliekama didelė operacija arba kraujospūdį mažinančiais medikamentais sukeliamą anesteziją, <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tabletės gali blokuoti angiotenzino II atsiradimą, vykstantį dėl kompensacinio renino išsiskyrimo. Dėl šios priežasties pasireiškusią hipotenziją gali pašalinti kraujo tūrio sunormalinimas.

Hiperkaliemija:

Kai kurių AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, gydomų ligonių kraujo serume padidėjo kalio kiekis. Hiperkaliemijos pasireiškimo rizika yra didesnė tiems pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas ar nesureguliuotas cukrinis diabetas, kurie vartoja kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba medikamentų, didinančių kalio kiekį organizme, pvz., heparino. Jeigu minėtų preparatų kartu su perindoprilu vartoti būtina, patariama reguliariai matuoti kalio kiekį kraujyje.

Cukrinis diabetas:

Pirmus tris gydymo AKF inhibitoriais mėnesius reikia atidžiai sekti cukraus kiekį diabetikų, vartojančių insulino arba geriamųjų preparatų nuo cukrinio diabeto, kraujyje (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Litis:

Ličio kartu su perindoprilu vartoti paprastai nepatariama (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio:

Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, kartu su perindoprilu vartoti paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“).

Nėštumo ir žindymo laikotarpis:

Žr. 4.3 skyrių „Nėštumo ir žindymo laikotarpis“.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Diuretikai:

Pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labai kristi diuretikų vartojančių pacientų, ypač tų, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) druskų, kraujospūdis. Jeigu prieš gydymą nutraukiamas diuretikų vartojimas, pacientas daugiau vartojama skysčių ir (arba) druskų bei pradedamas gydyti maža doze, kuri didinama palaipsniui, hipotenzinis poveikis būna silpnesnis.

Kalį organizme sulaikantys diuretikai, kalio papildai, druskų pakaitalai, kuriuose yra kalio:

Nors vartojant perindoprilio kalio kiekis kraujo serume dažniausiai būna normalus, tačiau kai kuriems ligoniams galima hiperkaliemija. Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., spironolaktono, triamtereno, amilorido), kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, gali gerokai padidėti kalio kiekis kraujo serume. Dėl to minėtų preparatų kartu su perindoprilium vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu šie preparatai būtini dėl pasireiškusių hipokaliemijos, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume.

Litis:

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai gali didinti toksinio ličio poveikio pasireiškimo riziką ir dar labiau stiprinti dėl sąveikos su AKF inhibitoriais sustiprėjusį toksinį ličio poveikį. Kartu su perindoprilium ličio vartoti nerekomenduojama. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nesteroidiniai priešuždegiminiai ir priešreumatiniai preparatai:

Vartojant nesteroidinių preparatų nuo uždegimo, gali silpnėti antihipertenzinis AKF inhibitorių poveikis. Nesteroidinių preparatų nuo uždegimo vartojant kartu su AKF inhibitoriais, pasireiškia adityvus poveikis kalio kiekio kraujyje didėjimui, gali pablogėti inkstų funkcija. Paprastai tokie pokyčiai yra laikini. Retais atvejais galimas ūminis inkstų nepakankamumas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pvz., senyviems ar dehidruotiems žmonėms.

Antihipertenziniai ir kraujagysles plečiantys preparatai:

Šie medikamentai gali stiprinti perindoprilio sukiamą kraujospūdžio mažėjimą. Kartu su perindoprilium vartojant nitroglicerino, kitokių nitratų ar kitų kraujagysles plečiančių preparatų, kraujospūdis gali dar labiau mažėti.

Preparatai nuo cukrinio diabeto:

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, jog AKF inhibitorių vartojant kartu su medikamentais nuo diabeto (insulinu, geriamaisiais preparatais) gali labiau mažėti cukraus kiekis kraujyje ir dėl to atsirasti hipoglikemijos rizika. Tokia sąveika labiau tikėtina pirmas gydymo savaites ir pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Acetilsalicilo rūgštis, tromboliziniai preparatai, beta adrenoblokatoriai, nitratai:

Perindoprilio galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (jeigu ja slopinama trombocitų agregacija), trombolizinais preparatais, beta adrenoblokatoriais arba (ir) nitratais.

Tricikliai antidepresantai, preparatai nuo psichozės, anestetikai:

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kai kurių anestetikų, triciklių antidepresantų ar preparatų nuo psichozės, gali daugiau mažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Simpatikomimetikai:

Simpatikomimetikai gali silpninti AKF inhibitorių sukiamą antihipertenzinį poveikį.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas:

Pirmus tris nėštumo mėnesius <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartoti negalima. Jeigu moteris planuoja pastoti arba pastoja gydymo metu, preparato vartojimą būtina kiek galima greičiau nutraukti ir vietoj jo pradėti gydyti kitokiais medikamentais. Kontroliniais tyrimais AKF inhibitorių poveikis nėščioms moterims nenustatinėtas, tačiau nedaugelio moterų, preparato vartojusių pirmųjų trijų nėštumo mėnesių laikotarpiu, tyrimų metu toksinio poveikio vaisiui, dėl kurio galimas toliau minimas apsigimimas, nepastebėta.

4 – 9 nėštumo mėnesiais perindoprilio vartoti draudžiama.

Žinoma, jog AKF inhibitoriai, ilgai vartojami paskutiniųjų 6 nėštumo mėnesių laikotarpiu, žmogaus vaisiui sukelia toksinį poveikį (silpnina inkstų funkciją, sukelia oligohidramnioną, lėtina kaukolės kaulėjimą) ir naujagimiui: inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją (žr. 5.3 skyrių „Iš klinikinių saugumo tyrimų duomenys“).

Reikia ultragarsu sekti moterų, perindoprilio vartojusių nuo 4 nėštumo mėnesio, vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Žindymo laikotarpis:

Ar perindoprilio patenka į motinos pieną, nežinoma. Žindymams <COVERSYL ir susiję pavadinimai> tablečių vartoti nerekomenduojama.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ir valdant mechanizmus negalima pamiršti, kad perindoprilis kartais gali sukelti galvos svaigimą ir nuovargį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs gydymo perindopriliumu metu. Sutrikimų dažnis vertinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), įskaitant pavienius atvejus.

Psichikos sutrikimai:

Nedažni: nuotaikos pokytis, miego sutrikimas.

Nervų sistemos sutrikimai:

Dažni: galvos skausmas, svaigimas ar sukimas, parestezija.

Labai reti: konfūzija.

Akies sutrikimai:

Dažni: regos sutrikimas.

Ausies ir labirinto sutrikimai:

Dažni: spengimas ausyse.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai:

Dažni: hipotenzija ir jos sukelti pokyčiai.

Labai reti: aritmija, krūtinės angina, miokardo infarktas ar smegenų insultas, galbūt antriniai, pasireiškiantys didelės rizikos ligoniams dėl didelės hipotenzijos (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai:

Dažni: kosulys, dispnėja.

Nedažni: bronchų spazmas.

Labai reti: eozinofilinė pneumonija, rinitas.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, disgeuzija, dispepsija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas.

Nedažni: burnos džiūvimas.

Labai reti: pankreatitas.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai:

Labai reti: hepatitas, pažeidžiantis kepenų ląsteles arba cholestazinis (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Dažni: išbėrimas, niežulys.

Nedažni: veido, galūnių, lūpų, gleivinės, liežuvio, tikrojo balso aparato arba gerklų angioneurozinė edema, urtikarija (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Labai reti: daugiaformė eritema.

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai:

Dažni: raumenų mėšlungis.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:

Nedažni: inkstų nepakankamumas.

Labai reti: ūminis inkstų nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai:

Nedažni: impotencija.

Bendri sutrikimai:

Dažni: astenija.

Nedažni: prakaitavimas.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:

Labai reti: hemoglobino kiekio ir hematokrito sumažėjimas, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitozė, pancitopenija. Pacientams, kuriems yra paveldėtas gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės trūkumas retais atvejais gali pasireikšti hemolizinė anemija (žr. 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Tyrimai:

Gali padidėti karbamido kiekis kraujyje, kraujo plazmoje padaugėti kreatinino, pasireikšti hiperkaliemija (ypač jeigu yra inkstų nepakankamumas), išnykstanti preparato vartojimą nutraukus, sunkus širdies nepakankamumas ar renovaskulinė hipertenzija. Retais atvejais kraujo serume gali padaugėti kepenų fermentų ir bilirubino.

Klinikinių tyrimų duomenys:

Tyrimo EUROPA metu atsitiktinai parinktu laikotarpiu buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Jų atsirado 16 iš 6122 (0,3%) perindoprilio vartojusių pacientų ir 12 iš 6107 (0,2%) placebo vartojusių tiriamųjų. 6 perindoprilio vartojusiems ligoniams pasireiškė hipotenzija, 3 – angioneurozinė edema, vienam – staigus širdies sustojimas. Dėl kosulio, hipotenzijos ar kitokio netoleruojamo poveikio perindoprilio vartojimą reikėjo nutraukti dažniau negu placebo, atitinkamai 6% (N = 366) ir 2,1% (N = 129) tiriamųjų.

4.9 Perdozavimas

Perindoprilio perdozavimo atvejų yra mažai. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai yra hipotenzija, kolapsas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacija, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Apsinuodijusiam ligoniui rekomenduojama į veną infuzuoti 0,9% natrio chlorido tirpalo. Prasidėjus hipotenzijai, ligonį reikia paguldyti taip, kaip guldoma ištikus šokui. Gali prireikti į veną infuzuoti angiotenzino II arba (ir) į ją švirkšti katecholaminų. Perindoprilį iš kraujo galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių „Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu atsiranda atspari bradikardija, būtinas širdies stimulatorius. Reikia nepertraukimai sekti gyvybinius požymius, elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

ATC kodas – C09A A04.

Perindoprilis yra fermento, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II, inhibitorius. AKF, arba kinazė, yra egzopeptidazė, kuri ne tik angiotenziną I verčia kraujagysles sutraukiančią medžiagą angiotenzinu II, bet ir skaldo jas plečiančią medžiagą bradikininą į neveiklius heptapeptidus. AKF užslopinus, kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II kiekis ir dėl to padidėja renino aktyvumas (dėl neigiamojo grįžtamojo ryšio slopinimo) bei sumažėja aldosterono sekrecija. Kadangi AKF ardo bradikininą, todėl juos užslopinus lokaliai ir sisteminėje kraujotakoje padidėja kalikreino ir kininų sistemos tonusas (dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Įmanoma, jog šie pokyčiai gali prisidėti prie AKF inhibitorių sukeliama kraujospūdžio mažėjimo ir būti svarbūs tam tikro nepageidaujamo poveikio (pvz., kosulio) pasireiškimui.

Perindoprilis veikia per veiklą savo metabolitą prindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF neslopina.

Hipertenzija:

Perindoprilis yra veiksmingas gydant lengvą, vidutinio sunkumo ar sunkią hipertenziją. Sistolinį ir diastolinį kraujospūdį medikamentas mažina ir stovint, ir gulint.

Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, todėl mažėja kraujospūdis. Periferinė kraujotaka sustiprėja, tačiau širdies susitraukimų dažnis nekinta.

Inkstų kraujotaka paprastai sustiprėja, tačiau glomerulų filtracijos greitis dažniausiai nekinta.

Išgėrus vieną dozę, daugiausiai kraujospūdis sumažėja po 4 – 6 val., veiksmingas poveikis išsilaiko ne trumpiau kaip 24 val. Tuo metu, kai koncentracija mažiausia, antihipertenzinis poveikis būna 87 - 100% stipriausio poveikio.

Kraujospūdis pradeda mažėti greitai. Jeigu pacientas į preparatą reaguoja, kraujospūdis sunormalėja per mėnesį, tolesnio gydymo metu poveikis neišnyksta, tachifilaksija nepasireiškia.

Preparato vartojimą nutraukus, atoveiksmio reakcijos nebūna.

Perindoprilis mažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Įrodyta, jog žmogui preparatas sukelia tokį poveikį: plečia kraujagysles, gerina stambiųjų arterijų elastingumą, mažina smulkiųjų kraujagyslių sienelės viduriniojo dangalo ir spindžio santykį.

Kartu su perindoprilium pradėjus vartoti tiazidinių diuretikų, pasireiškia adityvus sinergetinis poveikis, be to, mažėja pastarųjų preparatų sukeltos hipokaliemijos pasireiškimo rizika.

Širdies nepakankamumas:

<COVERSYL ir susiję pavadinimai> mažina širdies prieškrūvį ir pokrūvį, todėl lengvina širdies darbą.

Tyrimų metu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams preparatas sukėlė tokį poveikį:

- mažino spaudimą kairiajame ir dešiniajame širdies skilvelyje jų prisipildymo metu;
- mažino bendrą periferinį kraujagyslių pasipriešinimą;
- didino širdies išstumiamo kraujo tūrį, gerino širdies indeksą.

Lyginamųjų tyrimų metu pirma 2 mg <COVERSYL ir susiję pavadinimai> dozė, palyginti su placebo, lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu sergančių ligonių kraujospūdžio reikšmingai nemažino.

Stabilioji krūtinės angina:

4 metų trukmės tarptautinis, atsitiktinių imčių, kontrolinis (poveikis lygintas su placebo sukeliamu) klinikinis tyrimas EUROPA buvo atliktas dvigubai aklų būdu keliuose mokslo centruose.

Dvylika tūkstančių du šimtai dvylika (12218) tyrime dalyvavusių vyresnių nei 18 metų pacientų atsitiktiniu būdu buvo suskirstyta į dvi grupes: viena jų (6110 tiriamųjų) vartojo 8 mg perindoprilio paros dozę, kita (6108 tiriamųjų) – placebo.

Tiriamiesiems krūtinės angina buvo įrodyta, tačiau klinikinių širdies nepakankamumo požymių jiems nebuvo. 90% tyrime dalyvavusių ligonių buvo pernešę miokardo infarktą ir (arba) širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos operaciją. Tyrimo metu daugumas pacientų tiriamojo preparato pradėjo vartoti jau vartodami įprastinių medikamentų, įskaitant antitrombocitinius preparatus, lipidų kiekį kraujyje mažinančius medikamentus ir beta adrenoblokatorius.

Svarbiausias veiksmingumo kriterijus buvo sudėtinis: kardiovaskulinis mirštamumas, nemirtino miokardo infarkto ir (arba) širdies sustojimo, kurio metu ligonį pavyko atgaivinti, dažnis. Gydymas kartą per parą geriamą 8 mg perindoprilio doze lėmė pastebimą absoliutų svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimą 1,9% (santykinės rizikos sumažėjimas buvo 20%, 95 % PI [9,4;28,6] – p < 0,001).

Miokardo infarktą arba (ir) revaskuliarizacijos operaciją pernešusiems tiriamiesiems, vartojusiems perindoprilio, palyginti su vartojusiais placebo, absoliutus svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimas buvo 2,2% (santykinės rizikos sumažėjimas buvo 22,4%, 95 % PI [12; 31,6] – p < 0,001).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgertas perindoprilis absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujyje atsiranda po valandos, biologinis prieinamumas yra 65 - 70%.

Maždaug 20% absorbuoto perindoprilio kiekio virsta veikliu metabolitu perindoprilatu. Be veiklaus perindoprilato, atsiranda dar penkių rūšių neveiklių metabolitų. Perindoprilio pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 1 val. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 3 – 4 val.

Kadangi maistas mažina perindoprilio vartimą perindoprilatu, vadinasi, ir biologinį prieinamumą, todėl <COVERSYL ir susiję pavadinimai> reikia gerti kartą per parą, prieš pusryčius.

Neprisijungusio perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Prie kraujo baltymų, daugiausiai angiotenziną konvertuojančių fermentų, jungiasi 20% perindoprilato, tačiau prisijungimas priklauso nuo koncentracijos dydžio.

Perindoprilatas iš organizmo šalinamas su šlapimu. Neprisijungusios perindoprilato frakcijos pusinės eliminacijos laikas yra 3 – 5 val. Dėl perindoprilato atsipalaidavimo iš junginių su AKF pusinės efektyvios eliminacijos laikas yra 25 val., pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 4 paras.

Vartojant kartotines dozes, perindoprilio organizme nesikaupia.

Senyvų žmonių ir ligonių, sergančių inkstų ar širdies nepakankamumu, organizme perindoprilato eliminacija vyksta lėčiau, todėl inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems ligoniams dozę patariama nustatyti, atsižvelgiant į nepakankamumo sunkumą (kreatinino klirensą).

Dializės metu perindoprilato klirensas yra 70 ml/min.

Kepenų ciroze sergančių ligonių organizme perindoprilio farmakokinetika yra kitokia: nepakitusio preparato klirensas kepenyse yra perpus mažesnis, tačiau perindoprilato kiekis nebūna mažesnis, todėl dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas“ ir 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu žiurkės ir beždžionėms enteriniu būdu vartojamo perindoprilio toksinio poveikio organas „taikiny“ buvo inkstai. Jiems medikamentas sukėlė laikiną pažeidimą.

Tyrimų *in vivo* bei *in vitro* metu mutageninio poveikio nepastebėta.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu žiurkėms, pelėms, triušiams ir beždžionėms embriotoksinio ir teratogeninio poveikio preparatas nedarė. Vis dėlto įrodyta, jog AKF inhibitoriai, vartojami vėlyvosios vaisiaus vystymosi fazės metu, vystymuisi daro neigiamą poveikį, dėl kurio žiurkių ir triušių vaisius nugaišdavo arba atsirasdavo sklaidos trūkumų: pvz., inkstų pažeidimą, daugiau jauniklių nugaišdavo perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu.

Ar medikamentas daro kancerogeninį poveikį, ilgalaikiais tyrimais su žiurkėmis ir pelėmis nenustatinėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.2 Nesuderinamumas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.3 Tinkamumo laikas

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.4 Specialios laikymo sąlygos

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.5 Pakuotė ir jos turinys

<[Pildyti savo šalies kalba]>

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu <bei jo likučių naikinimo > instrukcija

<[Pildyti savo šalies kalba]>

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

<[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

<[Pildyti savo šalies kalba]>

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

<[Pildyti savo šalies kalba]>

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA