

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINA UPORABE,
IMETNIKOV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Način uporabe
Avstrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Avstrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Belgija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Danska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Danska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Finska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Finska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nemčija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Grčija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Islandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Islandija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Način uporabe
Irska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Irska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Italija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Lukesemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Nizozemska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Španija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Švedska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Velika Britanija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tableta	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EMEA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠEN POVZETEK ZNANSTVENE OCENE ZDRAVILA COVERSYL IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (glej Dodatek I)

Zdravilo Coversyl in z njim povezana imena vsebujejo perindopril, dobro znan, učinkovit zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE-I), ki ga tržijo v Franciji kot Coversyl 2 in 4 mg od leta 1988, v celotni Evropski uniji ter po vsem svetu v več kot 10 državah, vključno z ZDA in Japonsko. Perindopril je trenutno indiciran za zdravljenje *hipertenzije* in *simptomatske srčne odpovedi*.

Osnovne informacije v zvezi s spremembo tipa II v okviru postopka medsebojnega priznavanja (MRP)

V prvotni dokumentaciji spremembe tipa II, predloženi po postopku medsebojnega priznavanja (FR/H/246/01-02/001), je vlagatelj predložil zahtevo za naslednjo indikacijo:

»Stabilna koronarna arterijska bolezen: Zmanjševanje tveganja kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo«.

Besedilo je temeljilo na pomembnem relativnem zmanjšanju tveganja (RRR) za kombiniran primarni klinični izid, kamor spadajo kardiovaskularna smrt, nesmrtni miokardni infarkt (MI) ali zaustavitev srca z uspešnim oživljanjem, in sicer za 20 % (95% interval zaupanja [9.4; 28.6] $p=0.0003$), kot so ugotovili v okviru študije EUROPA. Koristnost perindoprila so ugotovili pri vseh posameznih elementih kombiniranega primarnega kliničnega izida, čeprav je bilo zmanjšanje tveganja statistično značilno le pri »nesmrtnem MI«.

V Končnem poročilu o oceni (z dne 14.02.2005), je bila indikacija, ki jo je predlagana referenčna država članica, omejena na **»Zmanjševanje tveganja za ponavljajoči se MI pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli MI«**, upošteva, da je bilo zmanjšanje tveganja dokazano zgolj pri elementu kombiniranega primarnega izida »nesmrtni MI« ter da je bila učinkovitost perindoprila nedvoumno ugotovljena le pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli MI. Zatem je vlagatelj 23.02.2005 poslal vsem državam članicam dokument o stališču, v katerem trdi, da indikacija, ki jo je predlagala referenčna država članica, ni sprejemljiva, ter da bi bilo potrebno odobriti širšo indikacijo, ki se je odražala v raziskovani populaciji, in sicer:

»Stabilna koronarna arterijska bolezen: Zmanjševanje tveganja za srčne zaplete pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo«.

To indikacijo je odobrilo več zadevnih držav članic. Ob koncu postopka medsebojnega priznavanja je prišlo do razlik med zadevnimi državami članicami v zvezi z besedilom indikacije, ki ustrezno odraža podatke iz študije EUROPA. 17.03.2005 je Nizozemska CHMP prijavila uradno napotitev na arbitražo. CHMP je aprila 2005 sprejel naslednji seznam vprašanj:

- 1.- Vlagatelj mora utemeljiti predlagano indikacijo, temelječo na rezultatih študije EUROPA in z zadevnimi navedbami v literaturi o drugih ACE-I-jih, z vidika bolnikov, ki bi jih naj vključevala, ter ciljev zdravljenja. Vlagatelj se mora še posebej osredotočiti na bolnike z v preteklosti izvedeno revaskularizacijo, ki pa v preteklosti niso imeli MI, saj je ta populacija heterogena z vidika resnosti lezij, revaskularizacijske tehnike in sočasnega zdravljenja. Rezultati pri tej populaciji so manj prepričljivi in pred vključitvijo te skupine bolnikov v besedilo indikacije utegne biti potrebna nadaljnja diferenciacija tveganja.
- 2.- Drugi predmet razprave se tiče vprašanja, ali je mogoče koristnost z zgolj zmanjševanja pogostosti MI razširiti na zmanjševanje srčnih zapletov. Med posameznimi elementi primarnega izida so ugotovili konsistentnost rezultatov, vendar pa so bili ti statistično značilni zgolj pri preprečevanju MI. Pomemben učinek je bil ugotovljen pri pojavljanju srčne odpovedi. Ta točka zahteva nadaljnjo razpravo.

Ocena klinične učinkovitosti

Ponovno obravnavana indikacija temelji na rezultatih študije EUROPA, ki je bila načrtovana s ciljem ovrednotenja zmožnosti perindopрила, da zmanjša tveganje za kombinirani izid kamor spadajo kardiovaskularna smrt, nesmrtni akutni miokardni infarkt in zaustavitev srca z uspešnim oživljanjem, pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo, brez dokazov srčne odpovedi. Rezultati so pokazali, da je zdravljenje s perindoprilom enkrat dnevno privedlo do pomembnega zmanjšanja pogostosti primarnega izida. Koristnost je bila statistično značilna za nesmrtni MI, enega od elementov kombiniranega izida. Pri drugih dveh elementih je bil opažen ugoden, vendar statistično neznačilen trend.

Glede na pričakovanje, da je podskupina bolnikov z v preteklosti izvedeno revaskularizacijo, ki pa v preteklosti niso imeli MI, heterogena z vidika resnosti lezij, revaskularizacijske tehnike in sočasnega zdravljenja, je bilo od vlagatelja zahtevano, da posebej obravnava to vprašanje, da bi tako utemeljil vključitev te specifične skupine bolnikov v predlagano indikacijo.

Podjetje je predložilo podatke, ki kažejo, da ta populacija ni tako heterogena, temveč precej podobna celotni populaciji, vključeni v študijo EUROPA, in sicer vsaj z vidika revaskularizacijskih tehnik in sočasnega zdravljenja. Višji delež bolnikov z vsaj 70 % zožitvijo ene od glavnih arterij (82,4 % napram 60,5 %) v skupini bolnikov z v preteklosti izvedeno revaskularizacijo, ki pa v preteklosti niso imeli MI, bi naj odražal resne koronarne lezije.

Od vlagatelja je bilo nadalje zahtevano, da utemelji indikacijo, temelječo na zadevnih navedbah v literaturi o drugih ACE-I-jih, z vidika bolnikov, ki naj bi jih vključevala, ter ciljev zdravljenja. Težave pri oblikovanju primerjav med različnimi preizkušnji, glede na to, da vključujejo različne populacije in uporabljajo različne izide, so priznane. Navkljub temu je vlagatelj skušal nasloviti rezultate dveh študij (PEACE in HOPE), v kateri so bili vključeni bolniki s stabilno arterijsko koronarno boleznijo in normalnim iztisnim deležem. Zdi se, da rezultati PEACE in HOPE preizkušanj podpirajo ugoden učinek perindopрила za bolnike s srednjim do visokim tveganjem za srčne zaplete, ki so ga opazovali v okviru študije EUROPA. V te skupine bolnikov bi naj bili vključeni bolniki z v preteklosti izvedeno revaskularizacijo.

Od vlagatelja so nadalje zahtevali, da utemelji koristnost perindopрила, ki presega zgolj zmanjševanje pojavnosti MI. Čeprav zaradi manjšega števila pojavov za dva od treh elementov kombiniranega izida statistično značilna korist ni bila dokazana, je bil pa opažen pozitiven trend v prid perindoprilu. Opažena je bila tudi konsistentnost sekundarnih spremenljivk, dokazan pa je bila celo pomemben vpliv na pojavljanje srčne odpovedi pri celotni populaciji.

CHMP meni, da odsotnost statistično pomembne razlike pri dveh od treh elementov kombiniranega izida pri študiji EUROPA ni zadosten razlog za omejitev indikacije na en sam element, upošteva dejstvo, da je bil za preostala dva elementa opažen pozitiven in docela konsistenten trend. Glede na to, da je nadaljnja konsistentnost dokazana za sekundarne spremenljivke, je indikacijo smiselno razširiti z »zmanjševanja pojavnosti MI« na »zmanjševanje pojavnosti srčnih zapletov«, torej na termin, ki vključuje bolnike, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo. To besedilo bi se skladalo s splošno politiko CHMP v zvezi z izdelki, ki za ovrednotenje učinkovitosti uporabljajo kombinirani izid.

V skladu z zgoraj navedenim CHMP zaključuje, da je predlagana indikacija za zdravilo Coversyl »Stabilna koronarna arterijska bolezen: Zmanjševanje tveganja za srčne zaplete pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo« s predloženimi informacijami ustrezno podprta.

Celostni sklep glede razmerja med koristmi in tveganji

Na svojem sestanku v dneh od 25. do 28. julija 2005 je CHMP pretehtal podatke o učinkovitosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter sklenil, da je bilo dokazano, da je zdravilo Coversyl in z njim povezana imena učinkovito pri zmanjševanju tveganja za srčne zaplete pri bolnikih

s stabilno koronarno arterijsko boleznijo, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo.

CHMP je predlagal odobritev dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo tipa II, povezano z razširitvijo indikacije.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ker

- je CHMP preučil napotitev v skladu s členom 6.12 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 za zdravilo Coversyl in z njim povezana imena (glej Dodatek I),
- je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v Povzetek glavnih značilnosti vključil besedilo, ki ga je predlagal CHMP:
 - Predlagano je, da se v poglavju 4.1 doda naslednja indikacija:
»Stabilna koronarna arterijska bolezen: Zmanjševanje tveganja za srčne zaplete pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo.«
 - Odmerjanje v poglavju 4.2 je bilo posodobljeno kot sledi:
Stabilna koronarna arterijska bolezen:
COVERSYL naj bo vpeljan v odmerku 4 mg enkrat dnevno za obdobje dveh tednov, nato pa naj se odmerek poveča na 8 mg enkrat dnevno, v odvisnosti od ledvične funkcije in pod pogojem, da bolnik odmerek 4 mg dobro prenaša.
Starejši bolniki naj dobivajo 2 mg enkrat dnevno v obdobju enega tedna, nato 4 mg enkrat dnevno naslednji teden, preden se odmerek poveča na 8 mg enkrat dnevno, v odvisnosti od ledvične funkcije (glej tabelo 1 »Prilagajanje odmerka v primeru prizadetosti ledvic«). Odmerek naj bo povečan le, če bolnik manjši odmerek dobro prenaša.
 - V poglavju 4.4 je bilo dodano opozorilo:
Stabilna arterijska koronarna bolezen:
V primeru epizode nestabilne angine pectoris (večje ali manjše) v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom je potrebno pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno pretehtati koristi in tveganja.
 - V poglavju 4.8 je bil dodan naslednji opis opaženih neželenih stranskih učinkov:
Klinična preizkušanja:
V randomiziranem obdobju študije EUROPA so beležili le resne neželene stranske učinke. Pri maloštevilnih bolnikih je prišlo do resnih neželenih stranskih učinkov: pri 16 (0,3 %) med 6122 bolniki, ki so prejeli perindopril, in pri 12 (0,2 %) med 6107 bolniki, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli perindopril, je bila hipotenzija opažena pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 bolnikih in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih oblik netolerance je bilo zdravljenje prekinjeno pri več bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, kot pri tistih, zdravljenih s placebom: 6,0 % (n=366) proti 2,1 % (n=129).
 - Poglavje 5.1 je bilo posodobljeno tako, da vključuje rezultate študije EUROPA kot sledi:
Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo:
Študija EUROPA je bilo mednarodno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo klinično preizkušanje, nadzorovano s placebom, ki je trajalo 4 leta.
Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, je bilo naključno razdeljenih na skupini, zdravljeni s perindoprilom 8 mg (n=6110) oz. placebom (n=6108).
V preizkušanje vključena populacija je imela dokazano koronarno arterijsko bolezen ter ni imela dokazanih kliničnih znakov srčne odpovedi. Celotno gledano je 90 % bolnikov v preteklosti že imelo miokardni infarkt in/ali koronarno revaskularizacijo. Večina bolnikov je prejela v študiji obravnavano zdravilo poleg klasične terapije, ki je vključevala zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov ter zaviralce beta.
Glavni kriterij učinkovitosti je bila pojavnost kardiovaskularne smrtnosti, nesmrtnega miokardnega infarkta in/ali zaustavitve srca z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat dnevno je privedlo do pomembnega absolutnega zmanjšanja pogostosti primarnega izida za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95 % interval zaupanja [9.4; 28.6] – p<0.001).
Pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo, je bilo opaženo absolutno zmanjšanje pogostosti primarnega izida za 2,2 %, ki ustreza relativnemu

zmanjšanju tveganja za 22,4 % (95 % interval zaupanja [12.0; 31.6] – $p < 0.001$), v primerjavi s placebom.

- ugotovljene niso bile nikakršne neugodne ugotovitve v zvezi z varnostjo, povezane z razširitvijo indikacije,
- je CHMP posledično menil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zgoraj omenjeno razširitev indikacije ugodno.

CHMP je priporočil odobritev spremembe dovoljenj za promet z zdravilom, za katere je Povzetek glavnih značilnosti zdravila podan v Dodatku III, za zdravilo Coversyl in z njim povezana imena (glej Dodatek I).

DODATEK III
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

<COVERSYL in sorodna imena (glejte dodatek I)>, <jakost>, tablete

<[Glejte dodatek I – izpolniti nacionalno]>

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

<COVERSYL in sorodna imena> 2 mg:

2 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindopрила.

Vsaka tableta vsebuje:

2 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindopрила.

<[Izpolniti nacionalno]>

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

<[Izpolniti nacionalno]>

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje:

Zdravljenje simptomatičnega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zmanjševanje tveganja za srčnožilne dogodke pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

<COVERSYL in sorodna imena> je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

Odmerek prilagodite bolnikovemu profilu (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in odzivu krvnega tlaka.

Hipertenzija:

<COVERSYL in sorodna imena> lahko uporabljate v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi razredi antihipertenzivnih zdraviljenj.

Priporočeni začetni odmerek je po 4 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Bolnikom z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, izgubo soli ali hipovolemijo ali obema, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko preveč zniža krvni tlak po prvem odmerku. Zanje sta priporočena začetni odmerek 2 mg in uvedba zdravljenja pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> se lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike. Priporočljiva je previdnost, saj imajo lahko tovrstni bolniki izgubo volumna ali soli ali obeh.

Če je mogoče, diuretik ukinite 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ne morete ukiniti, zdravljenje z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> uvedite z odmerkom po 2 mg. Spremljati morate delovanje ledvic in raven kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila <COVERSYL in sorodna imena> prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, ponovno uvedite zdravljenje z diuretiki.

Starejšim bolnikom uvedite zdravljenje z odmerkom 2 mg, ki ga lahko postopoma povečujete na 4 mg po enem mesecu in nato na 8 mg, če je potrebno, odvisno od ledvičnega delovanja (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatično srčno popuščanje:

<COVERSYL in sorodna imena> je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretikih, ki ne zadržujejo kalija, digoksinu, blokatorjih beta receptorjev ali vseh. Začetni odmerek lahko povečujete za 2 mg v presledkih, ki ne smejo biti krajši od dveh tednov, do 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih zelo rizičnih skupinah (ledvično popuščanje in nagnjenost k motnjam ravnovesja elektrolitov; sočasno jemanje diuretikov, vazodilatatorjev ali obojih) mora uvedba zdravljenja potekati pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolnikom, ki jih spremlja veliko tveganje za simptomatično hipotenzijo (z izgubo soli s hiponatremijo ali brez nje), hipovolemija ali intenzivno jemljejo diuretike, morate tovrstna stanja odpraviti pred uvedbo zdravila <COVERSYL in sorodna imena>, če je mogoče. Pozorno morate spremljati krvni tlak, ledvično delovanje in raven kalija v serumu že pred zdravljenjem z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> in med njim (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Bolnikom s stabilno koronarno arterijsko boleznijo uvedite zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> po 4 mg enkrat na dan za dva tedna, nato odmerek povečajte na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek po 4 mg dobro prenašajo.

Starejši bolniki naj jemljejo odmerek 2 mg enkrat na dan en teden, nato 4 mg enkrat na dan naslednji teden, potem pa odmerek povečajte do 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1 Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem).

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem:

Odmerjanje pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje spodnja preglednica 1.

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
očistek kreatinina ≥ 60	4 mg na dan
$30 < \text{očistek kreatinina} < 60$	2 mg na dan
$15 < \text{očistek kreatinina} < 30$	2 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi*	
očistek kreatinina < 15	2 mg na dan dialize

* Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min. Bolniki na hemodializi naj odmerek jemljejo po dializi.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z jetrnim popuščanjem:

Bolnikom z jetrnim popuščanjem ni potrebno prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Uporaba v pediatriji:

Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila pri otrocih niso ugotavljali. Zato uporaba zanje ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril, katero od pomožnih snovi ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pectoris (hujšo ali ne), morate pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristnostjo in tveganjem.

Hipotenzija:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri vseh s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij in 4.8 Neželeni učinki). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Verjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, ki se odražajo v jemanju velikih odmerkov diuretikov zanke, ali pri onih s hiponatremijo ali s funkcijskim ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 4.8 Neželeni učinki). Podobni pomisleki veljajo za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika polezite in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo običajne fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko <COVERSYL in sorodna imena> dodatno zniža sistemski krvni tlak. Učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>.

Bolniki z zožitvijo aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofično kardiomiopatijo:

Kot velja tudi za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila <COVERSYL in sorodna imena> bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo aorte, ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki z ledvičnim popuščanjem:

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina < 60 ml/min) morate začetni odmerki perindopрила prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze še dodatno poslabša ledvično delovanje. V takšnih primerih so poročali o akutnem ledvičnem popuščanju, običajno reverzibilnem.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, jih spremlja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično popuščanje. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki navedena stanja poslabša, jih morate ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične žilne bolezni so se povečale vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, zlasti ko so <COVERSYL in sorodna imena> jemali sočasno z diuretikom. Ta vpliv je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo ledvično popuščanje. Včasih je treba zmanjšati odmerek ali ukiniti diuretik ali <COVERSYL in sorodna imena> ali oba.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Bolniki s presaditvijo ledvic:

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo zdravila <COVERSYL in sorodna imena>.

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa ali grla ali obeh (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati, kar nadaljujete do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so jim pomagali antihistaminiki pri zmanjševanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki obsega dajanje adrenalina, ohranjanje odprtih dihalnih poti ali oboje. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri črnih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Bolnike z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL):

Bolniki, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije.

Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožokrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Bolniki z jetrnim popuščanjem:

V redkih primerih so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec angiotenzinske konvertaze in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju ledvičnega delovanja. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe.

Etnična pripadnost:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri črnih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Kot velja za preostale zaviralce angiotenzinske konvertaze, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črnih kot bolnikom drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri črnih bolnikih s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Kirurški posegi in anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko <COVERSYL in sorodna imena> zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkalemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje vrednosti kalija v serumu. Tveganje za nastanek hiperkalemije spremlja na primer bolnike z ledvičnim popuščanjem, neurejeno sladkorno boleznijo ali tiste, ki sočasno jemljejo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, pa tudi bolnike, ki jemljejo druga zdravila, povezana s povečanjem vrednosti kalija v serumu (na primer heparin). Če menite, da je sočasno jemanje naštetih zdravil ustrezno, je priporočljivo redno merjenje ravni kalija v serumu.

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Antidiabetiki).

Litij:

Kombinacija litija in perindoprila na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Nosečnost in dojenje:

(Glejte poglavji 4.3 Kontraindikacije ter 4.6 Nosečnost in dojenje.)

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki:

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, ali imajo hipovolemijo, pomanjkanje soli ali oboje, se lahko preveč zniža krvni tlak po uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Čeprav vrednost kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnega razpona, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo perindopril, pojavi hiperkalemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (na primer spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko signifikantno povečajo vrednost kalija v serumu. Kombinacija perindoprila z naštetimi zdravili torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokalemije, jih morate uporabljati previdno in pogosto meriti vrednost kalija v serumu.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in dodatno okrepi že sicer povečano tveganje za toksičnost litija ob zaviralcih angiotenzinske konvertaze. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidni antirevmatiki, vključno z Aspirinom ≥ 3 g na dan:

Jemanje nesteroidnih antirevmatikov lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Poleg tega se učinki nesteroidnih antirevmatikov in zaviralcev angiotenzinske konvertaze na povečanje vrednosti kalija v serumu seštevajo, kar lahko povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutno ledvično popuščanje, zlasti pri bolnikih z ogroženim ledvičnim delovanjem, kot so starostniki ali dehidrirani bolniki.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetiki:

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antidiabetikov (insulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča zniževanje glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Takšen pojav je verjetnejši v prvih tednih njihovega sočasnega jemanja in pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci beta receptorjev, nitrati:

Perindopril lahko uporabljate sočasno z acetilsalicilno kislino (kot trombolitikom), trombolitiki, blokatorji beta receptorjev, nitrati ali vsemi.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Zdravila <COVERSYL in sorodna imena> ne smete predpisovati v prvem trimesečju nosečnosti. Če bolnica načrtuje nosečnost ali je že noseča, morate čimprej preiti na drugo vrsto zdravljenja. Pri ljudeh niso izvajali nadzorovanih študij z zaviralci angiotenzinske konvertaze, toda pri omejenem številu bolnic, ki so bile zdravile izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti, niso opazili nikakršnih malformacij v smislu fetotoksičnosti pri ljudeh, ki je opisana v nadaljevanju.

Perindopril je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Znano je, da podaljšana izpostavljenost zaviralcem angiotenzinske konvertaze v drugem in tretjem trimesečju pri ljudeh povzroča fetotoksičnost (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, upočasnjeno osifikacijo lobanje) in toksičnost pri novorojenčkih (ledvično popuščanje, hipotenzijo, hiperkalemijo) (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Če je bolnica v drugem trimesečju nosečnosti ali pozneje izpostavljena perindoprilu, je priporočljiv ultrazvočni pregled ledvičnega delovanja in lobanje.

Dojenje:

Ni znano, ali se perindopril pri ljudeh izloča v materino mleko. Zato predpisovanje zdravila <COVERSYL in sorodna imena> doječim materam ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji ali upravljanju s stroji morate upoštevati, da se včasih lahko pojavljata omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostnosti:

zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$, $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri.

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja.

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavost, parestezija.

Zelo redki: zmedenost.

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: tinitus.

Srčnožilne bolezni:

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki.

Zelo redki: aritmije, angina pectoris, miokardni infarkt in možganska kap, verjetno sekundarno kot posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: kašelj, dispneja.

Občasni: bronhospazem.

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis.

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost, bruhanje, trebušne bolečine, disgevizija, dispepsija, driska, zaprtje.

Občasni: suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: hepatitis, bodisi citolitični ali holestatični (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaji, srbenje.

Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa ali grla ali obeh, koprivnica (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Zelo redki: multififormni eritem.

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišični krči.

Bolezni ledvic in sečil:

Občasni: ledvično popuščanje.

Zelo redki: akutno ledvično popuščanje.

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: impotenca.

Splošne težave:

Pogosti: astenija.

Občasni: potenje.

Bolezni krvi in limfnega sistema:

Zelo redko so opažali zmanjšanje hemoglobina in hematokrita, trombocitopenijo, levkopenijo in nevtropenijo ter primere agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze so zelo redko poročali o hemolitični anemiji (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Laboratorijske preiskave:

Lahko pride do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi, ki je reverzibilno po prekinitvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo. Redko so poročali o povečanju vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja:

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih neželenih učinkih. Doživelo jih je malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, ledvično popuščanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje za preveliko odmerjanje zdravila je intravenska infuzija običajne fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II, intravenskimi kateholamini ali obojim, če je na voljo. Perindopril lahko odstranite iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Bolniki na hemodializi). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Oznaka ATC: C09AA04.

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-

kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev angiotenzinske konvertaze in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Hipertenzija:

Perindopril učinkuje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko stopnja glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Bolniki, ki se odzivajo, dosežejo normalizacijo v enem mesecu in jo ohranjajo brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravlila ne nastopijo povratni učinki.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje hipokalemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje:

<COVERSYL in sorodna imena> zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi 2-mg odmerek zdravila <COVERSYL in sorodna imena> pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo:

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli perindopril v odmerku po 8 mg (n=6110) ali placebo (n=6108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt ali revaskularizacijo koronarnih arterij ali oboje v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravlilo v študiji poleg konvencionalnega

zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in blokatorje beta receptorjev.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčnožilno umrljivostjo in miokardnim infarktom brez smrtnega izida ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem ali obema. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo poglavitni sestavljeni rezultat za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95-% interval zaupanja [9,4 do 28,6]; $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, ki ustreza 22,4-% zmanjšanju relativnega tveganja za poglavitni izid (95-% interval zaupanja [12,0 do 31,6]; $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Biološka uporabnost znaša od 65 do 70 %.

Približno 20 % skupne absorbirane količine perindoprila se pretvori v aktivni presnovek perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata nastane še pet presnovkov perindoprila, ki so vsi neaktivni. Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava na beljakovine je majhna (vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo je manjša od 30 %), a odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, razpolovna doba nevezane frakcije pa znaša približno 3 do 5 ur. Disociacija perindoprilata, vezanega na angiotenzinsko konvertazo, vodi do 'efektivne' razpolovne dobe izločanja 25 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Pri večkratnemu jemanju se perindopril ne kopiči v telesu.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo bolezni (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije o plodnosti pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtnja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečano obporodni ter poporodni pogin.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

<[Izpolniti nacionalno]>

6.2 Inkompatibilnosti

<[Izpolniti nacionalno]>

6.3 Rok uporabnosti

<[Izpolniti nacionalno]>

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

<[Izpolniti nacionalno]>

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

<[Izpolniti nacionalno]>

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

<[Izpolniti nacionalno]>

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Glejte dodatek I – izpolniti nacionalno]>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

<[Izpolniti nacionalno]>

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

<*Izpolniti nacionalno*>

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

<COVERSYL in sorodna imena (glejte dodatek I)>, <jakost>, tablete

<[Glejte dodatek I – izpolniti nacionalno]>

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

<COVERSYL in sorodna imena> 4 mg:

4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindopрила.

Vsaka tableta vsebuje:

4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindopрила.

<[Izpolniti nacionalno]>

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

<[Izpolniti nacionalno]>

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje:

Zdravljenje simptomatičnega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zmanjševanje tveganja za srčnožilne dogodke pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

<COVERSYL in sorodna imena> je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

Odmerek prilagodite bolnikovemu profilu (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in odzivu krvnega tlaka.

Hipertenzija:

<COVERSYL in sorodna imena> lahko uporabljate v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi razredi antihipertenzivnih zdraviljenj.

Priporočeni začetni odmerek je po 4 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Bolnikom z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, izgubo soli ali hipovolemijo ali obema, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko preveč zniža krvni tlak po prvem odmerku. Zanje sta priporočena začetni odmerek 2 mg in uvedba zdravljenja pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> se lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike. Priporočljiva je previdnost, saj imajo lahko tovrstni bolniki izgubo volumna ali soli ali obeh.

Če je mogoče, diuretik ukinite 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ne morete ukiniti, zdravljenje z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> uvedite z odmerkom po 2 mg. Spremljati morate delovanje ledvic in raven kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila <COVERSYL in sorodna imena> prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, ponovno uvedite zdravljenje z diuretiki.

Starejšim bolnikom uvedite zdravljenje z odmerkom 2 mg, ki ga lahko postopoma povečujete na 4 mg po enem mesecu in nato na 8 mg, če je potrebno, odvisno od ledvičnega delovanja (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatično srčno popuščanje:

<COVERSYL in sorodna imena> je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretikih, ki ne zadržujejo kalija, digoksinu, blokatorjih beta receptorjev ali vseh. Začetni odmerek lahko povečujete za 2 mg v presledkih, ki ne smejo biti krajši od dveh tednov, do 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih zelo rizičnih skupinah (ledvično popuščanje in nagnjenost k motnjam ravnovesja elektrolitov; sočasno jemanje diuretikov, vazodilatatorjev ali obojih) mora uvedba zdravljenja potekati pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolnikom, ki jih spremlja veliko tveganje za simptomatično hipotenzijo (z izgubo soli s hiponatremijo ali brez nje), hipovolemija ali intenzivno jemljejo diuretike, morate tovrstna stanja odpraviti pred uvedbo zdravila <COVERSYL in sorodna imena>, če je mogoče. Pozorno morate spremljati krvni tlak, ledvično delovanje in raven kalija v serumu že pred zdravljenjem z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena> in med njim (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Bolnikom s stabilno koronarno arterijsko boleznijo uvedite zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> po 4 mg enkrat na dan za dva tedna, nato odmerek povečajte na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek po 4 mg dobro prenašajo.

Starejši bolniki naj jemljejo odmerek 2 mg enkrat na dan en teden, nato 4 mg enkrat na dan naslednji teden, potem pa odmerek povečajte do 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1 Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem).

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem:

Odmerjanje pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje spodnja preglednica 1.

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
očistek kreatinina ≥ 60	4 mg na dan
$30 < \text{očistek kreatinina} < 60$	2 mg na dan
$15 < \text{očistek kreatinina} < 30$	2 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi*	
očistek kreatinina < 15	2 mg na dan dialize

* Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min. Bolniki na hemodializi naj odmerek jemljejo po dializi.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z jetrnim popuščanjem:

Bolnikom z jetrnim popuščanjem ni potrebno prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Uporaba v pediatriji:

Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila pri otrocih niso ugotavljali. Zato uporaba zanje ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril, katero od pomožnih snovi ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pectoris (hujšo ali ne), morate pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristnostjo in tveganjem.

Hipotenzija:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri vseh s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij in 4.8 Neželeni učinki). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Verjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, ki se odražajo v jemanju velikih odmerkov diuretikov zanke, ali pri onih s hiponatremijo ali s funkcijskim ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 4.8 Neželeni učinki). Podobni pomisleki veljajo za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika polezite in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo običajne fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko <COVERSYL in sorodna imena> dodatno zniža sistemski krvni tlak. Učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>.

Bolniki z zožitvijo aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofično kardiomiopatijo:

Kot velja tudi za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila <COVERSYL in sorodna imena> bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo aorte, ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki z ledvičnim popuščanjem:

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina < 60 ml/min) morate začetni odmerki perindopriila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze še dodatno poslabša ledvično delovanje. V takšnih primerih so poročali o akutnem ledvičnem popuščanju, običajno reverzibilnem.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, jih spremlja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično popuščanje. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki navedena stanja poslabša, jih morate ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične žilne bolezni so se povečale vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, zlasti ko so <COVERSYL in sorodna imena> jemali sočasno z diuretikom. Ta vpliv je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo ledvično popuščanje. Včasih je treba zmanjšati odmerek ali ukiniti diuretik ali <COVERSYL in sorodna imena> ali oba.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Bolniki s presaditvijo ledvic:

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo zdravila <COVERSYL in sorodna imena>.

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom <COVERSYL in sorodna imena>, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa ali grla ali obeh (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati, kar nadaljujete do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so jim pomagali antihistaminiki pri zmanjševanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki obsega dajanje adrenalina, ohranjanje odprtih dihalnih poti ali oboje. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri črncih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Bolnike z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL):

Bolniki, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije.

Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom žokrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Bolniki z jetrnim popuščanjem:

V redkih primerih so bili zaviralci angiotenzinske konvertaze povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec angiotenzinske konvertaze in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju ledvičnega delovanja. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe.

Etnična pripadnost:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri črnih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Kot velja za preostale zaviralce angiotenzinske konvertaze, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črnih kot bolnikom drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri črnih bolnikih s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Kirurški posegi in anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko <COVERSYL in sorodna imena> zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkalemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje vrednosti kalija v serumu. Tveganje za nastanek hiperkalemije spremlja na primer bolnike z ledvičnim popuščanjem, neurejeno sladkorno boleznijo ali tiste, ki sočasno jemljejo

diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, pa tudi bolnike, ki jemljejo druga zdravila, povezana s povečanjem vrednosti kalija v serumu (na primer heparin). Če menite, da je sočasno jemanje naštetih zdravil ustrezno, je priporočljivo redno merjenje ravni kalija v serumu.

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Antidiabetiki).

Litij:

Kombinacija litija in perindopрила na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija perindopрила in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Nosečnost in dojenje:

(Glejte poglavji 4.3 Kontraindikacije ter 4.6 Nosečnost in dojenje.)

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki:

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, ali imajo hipovolemijo, pomanjkanje soli ali oboje, se lahko preveč zniža krvni tlak po uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindopрила.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Čeprav vrednost kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnega razpona, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo perindopril, pojavi hiperkalemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (na primer spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko signifikantno povečajo vrednost kalija v serumu. Kombinacija perindopрила z naštetimi zdravili torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokalemije, jih morate uporabljati previdno in pogosto meriti vrednost kalija v serumu.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in dodatno okrepi že sicer povečano tveganje za toksičnost litija ob zaviralcih angiotenzinske konvertaze. Jemanje perindopрила ob litiju ni priporočljivo, če je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidni antirevmatiki, vključno z Aspirinom ≥ 3 g na dan:

Jemanje nesteroidnih antirevmatikov lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Poleg tega se učinki nesteroidnih antirevmatikov in zaviralcev angiotenzinske konvertaze na povečanje vrednosti kalija v serumu seštevajo, kar lahko povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutno ledvično popuščanje, zlasti pri bolnikih z ogroženim ledvičnim delovanjem, kot so starostniki ali dehidrirani bolniki.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetiki:

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antidiabetikov (insulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča zniževanje glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Takšen pojav je verjetnejši v prvih tednih njihovega sočasnega jemanja in pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci beta receptorjev, nitrati:

Perindopril lahko uporabljate sočasno z acetilsalicilno kislino (kot trombolitikom), trombolitiki, blokatorji beta receptorjev, nitrati ali vsemi.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Zdravila <COVERSYL in sorodna imena> ne smete predpisovati v prvem trimesečju nosečnosti. Če bolnica načrtuje nosečnost ali je že noseča, morate čimprej preiti na drugo vrsto zdravljenja. Pri ljudeh niso izvajali nadzorovanih študij z zaviralci angiotenzinske konvertaze, toda pri omejenem številu bolnic, ki so bile zdravili izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti, niso opazili nikakršnih malformacij v smislu fetotoksičnosti pri ljudeh, ki je opisana v nadaljevanju.

Perindopril je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Znano je, da podaljšana izpostavljenost zaviralcem angiotenzinske konvertaze v drugem in tretjem trimesečju pri ljudeh povzroča fetotoksičnost (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, upočasnjeno osifikacijo lobanje) in toksičnost pri novorojenčkih (ledvično popuščanje, hipotenzijo, hiperkalemijo) (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Če je bolnica v drugem trimesečju nosečnosti ali pozneje izpostavljena perindoprilu, je priporočljiv ultrazvočni pregled ledvičnega delovanja in lobanje.

Dojenje:

Ni znano, ali se perindopril pri ljudeh izloča v materino mleko. Zato predpisovanje zdravila <COVERSYL in sorodna imena> doječim materam ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji ali upravljanju s stroji morate upoštevati, da se včasih lahko pojavljata omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostnosti:

zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), vključno s posameznimi primeri.

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja.

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavost, parestezija.

Zelo redki: zmedenost.

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: tinitus.

Srčnožilne bolezni:

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki.

Zelo redki: aritmije, angina pectoris, miokardni infarkt in možganska kap, verjetno sekundarno kot posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: kašelj, dispneja.

Občasni: bronhospazem.

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis.

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost, bruhanje, trebušne bolečine, disgevizija, dispepsija, driska, zaprtje.

Občasni: suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: hepatitis, bodisi citolitični ali holestatični (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaji, srbenje.

Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa ali grla ali obeh, koprivnica (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Zelo redki: multififormni eritem.

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišični krči.

Bolezni ledvic in sečil:

Občasni: ledvično popuščanje.

Zelo redki: akutno ledvično popuščanje.

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: impotenca.

Splošne težave:

Pogosti: astenija.

Občasni: potenje.

Bolezni krvi in limfnega sistema:

Zelo redko so opažali zmanjšanje hemoglobina in hematokrita, trombocitopenijo, levkopenijo in nevtropenijo ter primere agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze so zelo redko poročali o hemolitični anemiji (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Laboratorijske preiskave:

Lahko pride do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi, ki je reverzibilno po prekinitvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo. Redko so poročali o povečanju vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja:

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih neželenih učinkih. Doživelo jih je malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, ledvično popuščanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje za preveliko odmerjanje zdravila je intravenska infuzija običajne fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II, intravenskimi kateholamini ali obojim, če je na voljo. Perindopril lahko odstranite iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Bolniki na hemodializi). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Oznaka ATC: C09AA04.

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev angiotenzinske konvertaze in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Hipertenzija:

Perindopril učinkuje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko stopnja glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Bolniki, ki se odzivajo, dosežejo normalizacijo v enem mesecu in jo ohranjajo brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila ne nastopijo povratni učinki.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata.

Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje hipokalemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje:

<COVERSYL in sorodna imena> zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi 2-mg odmerek zdravila <COVERSYL in sorodna imena> pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli perindopril v odmerku po 8 mg (n=6110) ali placebo (n=6108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt ali revaskularizacijo koronarnih arterij ali oboje v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravljenje v študiji poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in blokatorje beta receptorjev.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčnožilno umrljivostjo in miokardnim infarktom brez smrtnega izida ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem ali obema. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo poglavitni sestavljeni rezultat za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95-% interval zaupanja [9,4 do 28,6]; $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, ki ustreza 22,4-% zmanjšanju relativnega tveganja za poglavitni izid (95-% interval zaupanja [12,0 do 31,6]; $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Biološka uporabnost znaša od 65 do 70 %.

Približno 20 % skupne absorbirane količine perindoprila se pretvori v aktivni presnovek perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata nastane še pet presnovkov perindoprila, ki so vsi neaktivni. Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki zdravilo <COVERSYL in sorodna imena> jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava na beljakovine je majhna (vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo je manjša od 30 %), a odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, razpolovna doba nevezane frakcije pa znaša približno 3 do 5 ur. Disociacija perindoprilata, vezanega na angiotenzinsko konvertazo, vodi do 'efektivne' razpolovne dobe izločanja 25 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Pri večkratnem jemanju se perindopril ne kopiči v telesu.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo bolezni (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije o plodnosti pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečano obporodni ter poporodni pogin.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

<[Izpolniti nacionalno]>

6.2 Inkompatibilnosti

<[Izpolniti nacionalno]>

6.3 Rok uporabnosti

<[Izpolniti nacionalno]>

6.5 Posebna navodila za shranjevanje

<[Izpolniti nacionalno]>

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

<[Izpolniti nacionalno]>

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

<[Izpolniti nacionalno]>

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Glejte dodatek I – izpolniti nacionalno]>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

<[Izpolniti nacionalno]>

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

<[Izpolniti nacionalno]>

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA