

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРЕСТАРИУМ-КО 5mg/5mg таблетки
ПРЕСТАРИУМ-КО 5mg/10mg таблетки
ПРЕСТАРИУМ-КО 10mg/5mg таблетки
ПРЕСТАРИУМ-КО 10mg/10mg таблетки

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 3,395 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) съответстващи на 5 mg периндоприл (*perindopril*), и 6,935 mg амлодипин съответстващи на 5 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*).

Една таблетка съдържа 3,395 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) съответстващи на 5 mg периндоприл (*perindopril*), и 13,870 mg амлодипин съответстващи на 10 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*).

Една таблетка съдържа 6,790 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) съответстващи на 10 mg периндоприл (*perindopril*), и 6,935 mg амлодипин съответстващи на 5 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*).


Една таблетка съдържа 6,790 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) съответстващи на 10 mg периндоприл (*perindopril*), и 13,870 mg амлодипин съответстващи на 5 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*).


Помощно вещество: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла таблетка с удължена форма, гравирани с 5/5 от едната страна и  от другата страна.

Бяла таблетка с квадратна форма, гравирани с 5/10 от едната страна и  от другата страна.

Бяла таблетка с триъгълна форма, гравирани с 10/5 от едната страна и  от другата страна.

Бяла таблетка с кръгла форма, гравирани с 10/10 от едната страна и  от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ПРЕСТАРИУМ-КО е показан като заместваща терапия за лечение на есенциална хипертония и/или стабилна коронарна болест при пациенти контролирани преди това с периндоприл и амлодипин, приемани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

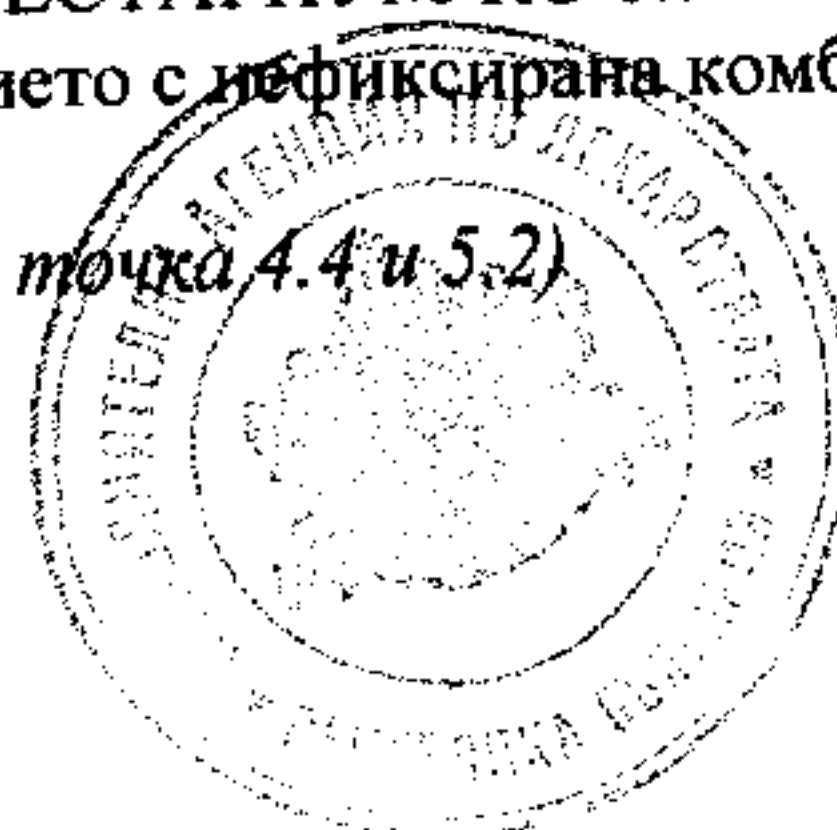
Перорално приложение.

Една таблетка дневно като еднократна доза, приемана за предпочитане сутрин и преди хранене.

Фиксираната комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна в начина на приложение, дозата на ПРЕСТАРИУМ-КО би могла да бъде променена или може да се обсъди индивидуализиране на лечението с нефиксирана комбинация.

Пациенти с бъбречна недостатъчност и в напреднала възраст (вж. точка 4.4 и 5.2)



Елиминацията на периндоприлат е понижена при напреднала възраст и при пациенти с бъбречна недостатъчност. По тази причина, обичайното медицинско проследяване трябва да включва често изследване на креатинина и калия.

ПРЕСТАРИУМ-КО може да бъде приложен при пациенти с $Clcr \geq 60ml/min$, но не е подходящ при пациенти с $Clcr < 60ml/min$. При такива пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.

Промените в плазмената концентрация на амлодипин не съответстват на степента на бъбречната недостатъчност.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: вж. точка 4.4 и 5.2

Начинът на дозиране при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установен. Следователно, при такива пациенти ПРЕСТАРИУМ-КО трябва да се прилага с повишено внимание.

Деца и подрастващи

Не се препоръчва употребата на ПРЕСТАРИУМ-КО при деца и подрастващи, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл и амлодипин, самостоятелно или в комбинация, не са установени при децата и подрастващите.

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или към друг АСЕ инхибитор,
- Анамнеза за ангионевротичен оток във връзка с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор,
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток,
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Свързани с амлодипин:

- Тежка хипотензия,
- Свръхчувствителност към амлодипин или към други дихидропиридинови,
- Шок, включително кардиогенен шок,
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- Нестабилна ангина пекторис (с изключение на ангината на Prinzmetal),
- Сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (през първите 28 дни).

Свързани с ПРЕСТАРИУМ-КО :

- Всички противопоказания, свързани с всяко отделно активно вещество, изброени по-горе, се отнасят и за фиксираната комбинация ПРЕСТАРИУМ-КО.
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всяко отделно активно вещество, изброени по-долу, се отнасят и за фиксираната комбинация ПРЕСТАРИУМ-КО.

Свързани с периндоприл

Специални предупреждения

Свръхчувствителност/Ангионевротичен оток:

Рядко се съобщава за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж.

точка 4.8). Той може да настъпи по всяко време при лечение. В тези случаи ПРЕСТАРИУМ-КО трябва да бъде спряно незабавно, трябва да започне съответно мониториране, което продължава докато настъпи пълно излекуване на симптомите. В случаите, при които отокът обхваща само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че антихистаминовите средства понякога облекчават оплакванията.

Ангионевротичният оток, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, създаващо риск от обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. То включва въвеждане на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строго медицинско наблюдение докато настъпи пълно и трайно преминаване на симптоматиката.

Пациенти с анамнеза за несвързан с АСЕ инхибиторно лечение ангионевротичен оток имат повишен риск от ангионевротичен оток, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за интестинален ангионевротичен оток при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са се представяли с коремна болка (с или без гадене и повръщане); някои от тези случаи не са били предшествани от ангионевротичен оток на лицето, а нивото на естераза С-1 е било нормално. Ангионевротичният оток е бил диагностициран с помощта на процедури, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминала напълно след спиране на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангионевротичен оток трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които се представят с коремна болка (вж. точка 4.8).

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност(LDL):

Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временна отмяна на АСЕ инхибиторното лечение преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:

Има пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. с отрова на ципокрили насекоми), които получават анафилактоидни реакции. При тези пациенти реакциите се избягват чрез временно спиране на АСЕ инхибиторите, но могат да се повторят при случайна провокация.

Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия:

Съобщава се за за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресорно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или с комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. В тези случаи при употреба на периндоприл, се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентът трябва да се инструктира да съобщава за всеки признак на инфекция.

Предпазни мерки при употреба

Хипотензия:

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотензия се наблюдава рядко при неусложнени хипертоници и е по-вероятно да настъпи при пациенти с намален циркулиращ обем, напр. при диуретично лечение, ограничен прием на готварска сол, диализа, диария или повръщане или с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и 4.8). При пациенти с висок риск от симптоматична хипотензия е необходим строг контрол на кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий по време на лечение с ПРЕСТАРИУМ-КО.

Същите съображения се отнасят и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При настъпване на хипотензия пациентът трябва да бъде поставен в хоризонтално положение и, ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия на разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%). Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за прием на допълнителни дози, които обикновено могат да бъдат приложени без затруднение, когато кръвното налягане се повиши след обемно заместване.

Стеноза на аортната и митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия:

Както при приемане на други АСЕ инхибитори, периндоприл трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на левокамерното изтласкване, напр. при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречна недостатъчност:

При бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.2).

Рутинното изследване на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако при това е налице и бъбречно-съдова хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотензия и бъбречна недостатъчност. Някои хипертоници без явна предшестваща бъбречна съдова болест получават повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, особено при едновременно приложение на периндоприл и диуретик. По-вероятно е това да настъпи при пациенти с налична бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност:

Рядко, АСЕ инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Раса:

При пациенти от черната раса АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангионевротичен оток, отколкото при пациенти от друга раса.

Подобно на други АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от друга раса, вероятно поради по-честите ниско-ренинови състояния сред популацията на чернокожите хипертоници.

Кашлица:

Съобщава се за кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Характерната кашлица е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Кашлицата предизвикана от АСЕ инхибитори трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/Анестезия:

При пациенти подложени на голяма хирургична намеса или по време на анестезия със средства предизвикващи хипотензия ПРЕСТАРИУМ-КО може да блокира образуването на ангиотензин II в



резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Това лечение трябва да се спре едно денонощие преди операцията. Ако настъпи хипотензия, за която се прецени че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

Хиперкалиемия:

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, придружаващи състояния, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; пациенти приемащи други лекарства свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. В случаите, когато едновременната употреба на периндоприл или някое от гореспоменатите средства се смята за уместна, те трябва да се използват с повишено внимание и при често изследване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Диабетици:

При диабетици лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин гликемичният контрол трябва да бъде строго мониториран по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Свързани с амлодипин:

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция. Поради това, при такива пациенти лекарството трябва да бъде прилагано с повишено внимание и при строг контрол на чернодробните ензими.

Пациенти със сърдечна недостатъчност:

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA III и IV с неискемична етиология амлодипин е бил свързан с повече съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на сигнификантна разлика в честотата на случаите на влошена сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).

Свързани с ПРЕСТАРИУМ-КО

Предпазни мерки при употреба

Помощни вещества:

Поради наличие на лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми галактозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или Lapp лактазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Взаимодействия

Едновременната употреба на ПРЕСТАРИУМ-КО и литиеви препарати, калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки, или dantrolene не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност и кърмене

Употребата на ПРЕСТАРИУМ-КО не се препоръчва при кърмене (вж. точка 4.6). Не трябва да се започва лечение с ПРЕСТАРИУМ-КО по време на бременност. Освен когато продължаването на лечението с ПРЕСТАРИУМ-КО по време на бременността е крайно необходимо, при пациенти планиращи забременяване то трябва да се смени с алтернативна антихипертензивна терапия, която има доказано безопасен профил на употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението с ПРЕСТАРИУМ-КО трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точка 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с периндоприл

Едновременна употреба, която не се препоръчва :

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол:

АСЕ инхибиторите намаляват предизвиканата от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до сигнификантно повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчват (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е показана поради доказана хипокалиемия, тя трябва да бъде внимателна и при чест контрол на калиемията.

Литиеви препарати:

Има съобщения за обратимо повишение на серумните литиеви концентрации и токсични реакции (тежка невротоксичност) при едновременно приложение с АСЕ инхибитори. Комбинацията от периндоприл и литиеви препарати не се препоръчва. Ако комбинацията е доказано необходима се препоръчва внимателен контрол на серумния литий (вж. точка 4.4).

Естрамустин:

Повишен риск от нежелани реакции, например ангионевротичен оток.

Едновременна употреба изискваща специално внимание :

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително аспирин ≥ 3 g/ден:

Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна и остра бъбречна недостатъчност, и да повиши серумния калий, особено при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, а след започване на комбинираното лечение е необходима проверка на бъбречната функция, след което тя трябва да се контролира периодично.

Противодиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамидни средства):

Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да увеличат хипогликемичния ефект при диабетици провеждащи лечение с инсулин или с хипогликемични сулфонамидни средства. Настъпването на хипогликемия е много рядко (вероятно настъпва подобрене на глюкозния толеранс с последващо намаление на инсулиновите нужди).

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

Диуретици:

Пациенти на диуретици и особено тези с намален циркулиращ обем и/или намалени солеви запаси могат да получат прекомерно понижение на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Рискът от хипотензивни ефекти може да бъде намален чрез спиране на диуретика, чрез увеличаване на циркулиращия обем или приема на сол преди започване на лечение с ниски и постепенно покачващи се дози периндоприл.

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

Препарати съдържащи злато:

Нитритондни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотензия) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционни препарати съдържащи злато (натриев ауротиомалат) и едновременна АСЕ инхибиторна терапия, включително с периндоприл.

Свързани с амлодипин

Едновременна употреба, която не се препоръчва :

Дантролен (инфузия): При животни е наблюдавано летално камерно мъждене след i.v. въвеждане на верапамил и дантролен. По аналогия, комбинацията от амлодипин и дантролен трябва да се избягва.

Едновременна употреба изискваща специално внимание :

СУРЗА4 индуктори (рифампицин, *Нурегисум perforatum*, антиконвулсанти, напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон): едновременното приложение може да доведе до понижена плазмена концентрация на амлодипин, поради ускоряване на чернодробния метаболизъм на амлодипин от тези индуктори. Необходимо е повишено внимание при комбиниране на амлодипин с СУРЗА4 индуктори и начинът на приложение на амлодипин може при нужда да се съобрази. СУРЗА4 инхибитори (итраконазол, кетоконазол): едновременното приложение може да повиши плазмената концентрация на амлодипин и съответно нежеланите му ефекти.

Повишено внимание е необходимо при комбиниране на амлодипин с итраконазол или кетоконазол, а дозировката на амлодипин трябва при нужда да се съобрази.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид :

Бета-блокери употребявани при сърдечна недостатъчност (бизопролол, карведилол, метрополол):

Риск от хипотензия, сърдечна слабост при пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от това дали е латентна или декомпенсирана (добавяне на негативен инотропен ефект). Нещо повече, бета-блокерт може да намали симпатиковия рефлекс в случай на прекомерна хемодинамична реперкусия.

Други комбинации :

Самостоятелно, амлодипин се прилага безопасно с тиазидни диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, дълго-действащи нитрати, сублингвален нитроглицерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарства (алуминиев хидроксиден гел, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, нестероидни противовъзпалителни средства, антибиотици и орални хипогликемични средства.

Всъщност, специфичните проучвания, проведени с някои лекарства, не са показали влияние върху амлодипин :



- едновременното приложение на амлодипин с циметидин не променя фармакокинетиката на амлодипин.
- когато силденафил и амлодипин се употребят в комбинация, всяко от тези средства упражнява независимо своя собствен антихипертензивен ефект.
- сок от грейпфрут : едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут с еднократна перорална доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не е имала значим ефект върху фармакокинетиката на амлодипин.

Нещо повече, специфичните проучвания, проведени с някои лекарства, са показали, че амлодипин не оказва влияние върху фармакокинетичните им параметри :

- аторвастатин : едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80mg аторвастатин не води до значима промяна в равновесните фармакокинетични параметри на аторвастатин.
- дигоксин : едновременното приложение на амлодипин и дигоксин не променя серумните нива на дигоксин или бъбречния клирънс на дигоксин при здрави доброволци.
- варфарин : при здрави мъже доброволци едновременното приложение на амлодипин не е променило значимо ефекта на варфарин върху времето на протромбиновия отговор. Едновременното приложение на амлодипин и варфарин не е променило отговора на протромбиновото време към варфарин.
- циклоспорин : Фармакокинетични проучвания с циклоспорин показват, че амлодипин не променя сигнификантно фармакокинетиката на циклоспорин.

Едновременна употреба, която изисква специално внимание :

Баклофен. Усилване на антихипертензивния ефект. Контрол на кръвното налягане и бъбречната функция и съответно съобразяване на дозата на антихипертензивното средство, ако е необходимо.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

- . Антихипертензивни средства (напр. бета-блокери) и вазодилататори : Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл и амлодипин. Едновременната употреба с нетроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и следователно изисква повишено внимание.
- . Кортикостероиди, тетракозактид : намаление на антихипертензивния ефект (задръжка на соли и течности дължаща се на кортикостероидите).
- . Алфа-блокери (празосин, алфузосин, доксазосин, тамулозин, теразосин): увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия.
- . Амифостин: може да засили антихипертензивния ефект на амлодипин.
- . Трициклични антидепресанти/антипсихотични средства/анестетици: увеличен антихипертензивен ефект и увеличен риск от ортостатична хипотензия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Свързани с периндоприл

Употребата на ПРЕСТАРИУМ-КО не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ПРЕСТАРИУМ-КО е противопоказана при втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след ACE инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи леко увеличаване на риска. Освен когато продължаването на лечението с ACE инхибитори по време на бременността се счита за крайно необходимо, при пациенти планиращи забременяване то трябва да се смени с алтернативна антихипертензивна терапия, която има доказано безопасен профил на

употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия.

Известно, че АСЕ инхибиторната експозиция през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на АСЕ инхибиторна експозиция от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точка 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин

Данни от ограничен брой експозирани бременности не показват нежелани ефекти на амлодипин и други калциеви антагонисти върху здравето на ембриона. Все пак е възможен риск от продължително раждане. Изследванията при животни не са показали тератогенен ефект (вж. точка 5.3).

Следователно, ПРЕСТАРИУМ-КО не се препоръчва през първия триместър на бременността. При планиране на бременност или потвърдена бременност преминаването към алтернативно лечение трябва да стане колкото е възможно по-скоро.

ПРЕСТАРИУМ-КО е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

В случай на експозиция от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Бебета с данни за АСЕ инхибиторна експозиция in utero трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия, олигурия и хиперкалиемия.

Кърмене:

Липсва клиничен опит с употребата на периндоприл или амлодипин, самостоятелно или в комбинация, по време на кърмене. Следователно, употребата на ПРЕСТАРИУМ-КО не се препоръчва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на ПРЕСТАРИУМ-КО върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да настъпи виене на свят или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с периндоприл или амлодипин, приемани поотделно, и са степенувани съгласно системно-органната класификация по MedDRA база данни и според честотата им: Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10 000, <1/1000); много редки (<1/10 000), неизвестно (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| MedDRA Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота | |
|--|---|-------------|-------------|
| | | Амлодипин | Периндоприл |
| Нарушения на кръвоносната и лимфната системи | Левкопения/неутропения (вж. точка 4.4) | Много редки | Много редки |
| | Агранулоцитоза или панцитопения (вж. точка 4.4) | - | Много редки |
| | Тромбоцитопения (вж. точка 4.4) | Много редки | Много редки |

| | | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4) | - | Много редки |
| | Намаление на хемоглобина и хематокрита | Много редки | Нечести |
| Нарушения на имунната система | Алергична реакция : Уртикария | Много редки | Нечести |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хипергликемия | Много редки | - |
| | Наддаване на тегло | Нечести | - |
| | Загуба на тегло | Нечести | - |
| Психични нарушения | Безсъние | Нечести | Нечести |
| | Променливо настроение | - | Нечести |
| | Нарушения на съня | Чести | - |
| Нарушения на нервната система | Сънливост | Чести | Чести |
| | Замайване | Чести | Чести |
| | Главоболие | Нечести | - |
| | Тремор | Нечести | - |
| | Хипестезии | Нечести | Чести |
| | Парестезии | Много редки | - |
| | Хипертонус | Много редки | - |
| | Периферна невропатия | - | Чести |
| | Световъртеж | - | Много редки |
| Обърканост | Нечести | Чести | |
| Нарушения на очите | Зрителни смущения | Нечести | Чести |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Шум в ушите | Чести | - |
| Сърдечни нарушения | Палпитации | Нечести | - |
| | Синкоп | Редки | - |
| | Стенокардна болка | - | Много редки |
| | Стенокардия | Много редки | Много редки |
| | Миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4) | Много редки | Много редки |
| | Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) | Много редки | Много редки |
| Съдови нарушения | Зачервяване | Чести | - |
| | Хипотензия (и ефекти свързани с хипотензия) | Нечести | Чести |
| | Инсулт, вероятно вследствие на прекомерна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4) | - | Много редки |
| | Васкулит | Много редки | Много редки |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: | Диспнея | Нечести | Чести |
| | Ринит | Нечести | Чести |
| | Кашлица | Много редки | Чести |
| | Бронхоспазъм | - | Нечести |
| | Еозинофилна пневмония | - | Много редки |
| Стомашно-чревни нарушения | Гингивална хиперплазия | Много редки | - |
| | Коремна болка, гадене | Чести | Чести |
| | Повръщане | Нечести | Чести |
| | Диспепсия | Нечести | Чести |



| | | | | |
|---|--|--------------------|-------------|-------|
| | Нарушена дефекация | Нечести | - | |
| | Сухота в устата | Нечести | Нечести | |
| | Дисгеузия | - | Чести | |
| | Извратен вкус | Нечести | - | |
| | Диария, констипация | - | Чести | |
| | Панкреатит | Много редки | Много редки | |
| | Гастрит | Много редки | - | |
| Хепато-билиарни нарушения | Хепатит, холестатична жълтеница | Много редки | - | |
| | Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4) | - | Много редки | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Оток на Quincke | Много редки | - | |
| | Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4) | - | Нечести | |
| | Мултиформен еритем | Много редки | Много редки | |
| | Алоpecia | Нечести | - | |
| | Пурпура | Нечести | - | |
| | Промени в цвета на кожата | Нечести | - | |
| | Повишена потливост | Нечести | - | |
| | Потене | - | Нечести | |
| | Пруритус | Нечести | Чести | |
| | Обрив | Нечести | Чести | |
| | Синдром на Stevens-Johnson | Много редки | - | |
| | Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия, миалгия | Нечести | - |
| | | Мускулни крампи | Нечести | Чести |
| Болка в гърба | | Нечести | - | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Микционни нарушения, никтурия, често уриниране | Нечести | - | |
| | Бъбречна недостатъчност | - | Нечести | |
| | Остра бъбречна недостатъчност | - | Много редки | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Импотентност | Нечести | Нечести | |
| | Гинекомастия | Нечести | - | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Оток, периферен оток | Чести | - | |
| | Умора | Чести | - | |
| | Гръдна болка | Нечести | - | |
| | Астения | Нечести | Чести | |
| | Болка | Нечести | - | |
| | Физическо неразположение | Нечести | - | |
| Изследвания | Повишаване на чернодробните ензими : ALT, AST (предимно във връзка с холестаза) | Много редки | - | |
| | Повишаване на серумния билирубин и чернодробните ензими | - | Редки | |
| | Повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин, хиперкалиемия (вж. точка 4.4) | - | Неизвестно | |

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозирание на ПРЕСТАРИУМ-КО при хора.

За амлодипин опитът с умишлено предозирание при хора е ограничен. Голямото предозирание би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с последваща изразена и вероятно продължителна системна хипотензия. Всяка хипотензия дължаща се на предозирание на амлодипин изисква наблюдение в кардиологично интензивно отделение. Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да окаже благоприятен ефект за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. Амлодипин е недиализируем.

За периндоприл има ограничени данни за предозирание при хора. Симптомите свързани с предозирание на АСЕ инхибитори могат да включват хипотензия, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, безпокойство и кашлица.

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на стандартен физиологичен разтвор. При настъпване на хипотензия пациентът трябва да бъде поставен в положение като при шок. При наличност може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Поставяне на електростимулатор е показано при резистентна към терапия брадикардия. Необходим е непрекъснат контрол на жизнените показатели, серумните електролити и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и калциеви антагонисти, АТС код: C09BB...(Все още не е определено).

Периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира (превръща) ангиотензин I в ангиотензин II (Ангиотензин конвертиращ ензим, АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и същевременно води до разграждане на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибицията на АСЕ намалява плазмената концентрация на ангиотензин II, което води до повишена плазмена ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на рениновото освобождаване) и понижава секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинин, инхибирането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (по този начин и до активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на АСЕ инхибиторите и отчасти е отговорен за някои от техните нежелани ефекти. (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не показват *in vitro* инхибиция на активността на АСЕ.

Хипертония:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония : лека, умерена, тежка, наблюдава се понижение на систолното и диастолното кръвно налягане и в хоризонтално и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на кръвното налягане. Вследствие на това периферният кръвоток нараства без ефект върху сърдечната честота.

Бъбречният кръвоток по правило нараства, докато гломерулната филтрация (GFR) обикновено не се променя.

Антихипертензивното действие е максимално между 4 и 6 часа след еднократна доза и трае поне 24 часа: минималните ефекти са около 87-100% от максималните ефекти.
Понижението на кръвното налягане настъпва бързо. При респондери нормализацията се постига в рамките на един месец и продължава без поява на тахифилаксия.
Спирането на лечението не води до ребаунд-ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

При човека е потвърдено, че периндоприл показва съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия:лумен на малките артерии.

Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето:

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност 4 години.

Общо 12 218 пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) (n=6110) или плацебо (n=6108).

Проучената популация е с данни за коронарна болест на сърцето без данни за клинични прояви на сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са били с предшестващ миокарден инфаркт и/или предшестваща коронарна реваascularизация. Повечето пациенти са получили изпитваното средство заедно с конвенционално лечение включващо тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основен критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл tert-butylamine (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до сигнификантна абсолютна редукция на главния краен изход от 1.9% (20% редукция на релативния риск, 95%CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

При пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или реваascularизация в сравнение с плацебо се наблюдава абсолютна редукция на главния краен изход от 2.2%, съответстващи на 22.4% редукция на релативния риск (95%CI [12.0; 31.6] – p<0.001).

Амлодипин:

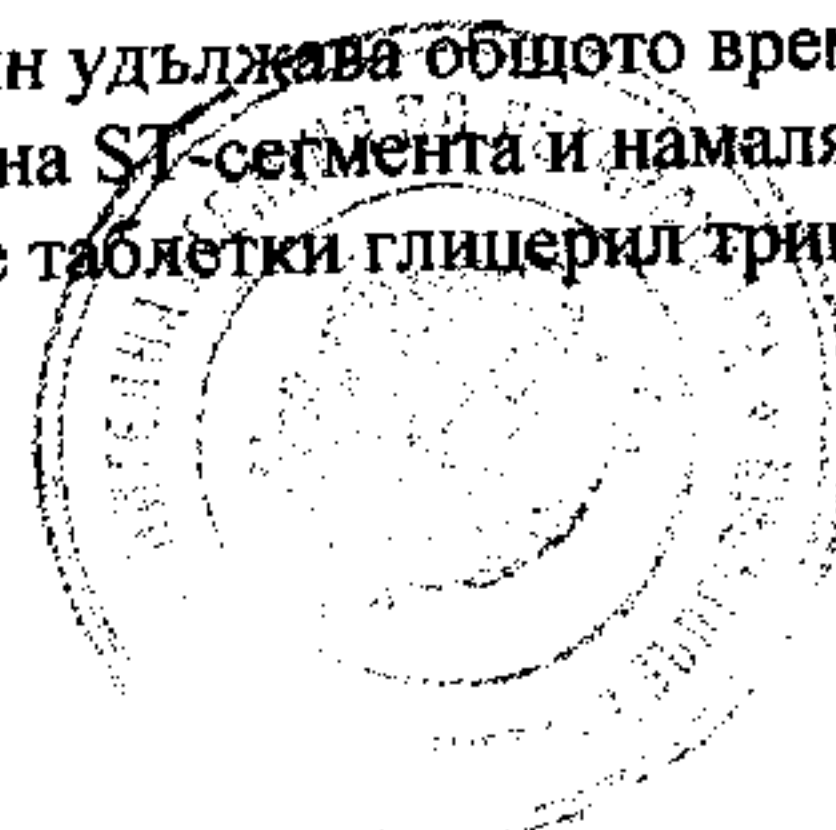
Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциеви йони в сърдечната и съдовата мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксантен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава ангина не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия:

- Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава непроменена, това отбременяване на сърцето намалява миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и на коронарните артериоли в нормални и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина на Prinzmetal).

При пациенти с хипертония еднократния дневен прием осигурява клинично сигнификантна редукция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в право положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти с ангина еднократното дневно приложение на амлодипин удължава общото време на натоварване, времето до поява на ангина и времето до 1-mm депресия на ST-сегмента и намалява едновременно броя на ангинозните пристъпи и броя на консумираните таблетки глицерил тринитрат.



Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Рандомизирано двойно-сляпо проучване за заболеваемост-смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), беше проведено с цел сравнение между по-нови лекарствени средства: амлодипин 2.5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) като първи избор и тиазидния диуретик хлорталидон 12.5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 хипертоници на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени за среден срок от 4.9 години. Пациентите са имали минимум един допълнителен рисков фактор за КБС, включително преживян миокарден инфаркт или инсулт > 6 месеца преди набирането или документация за друга атеросклеротична ССБ (общо 51.5%), диабет тип 2 (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), левокамерна хипертрофия установена с електрокардиограма или ехокардиография (20.9%), тютюнопушене (21.9%).

Главният краен критерий е комбинация включваща фатална КБС или нефатален миокарден инфаркт. По отношение на главния краен критерий не е установена сигнификантна разлика между лечението на базата на амлодипин и лечение на базата на хлорталидон: RR 0.98 95% CI(0.90-1.07) p=0.65. Сред вторичните крайни критерии, честотата на сърдечната недостатъчност (един от компонентите на сборния комбиниран сърдечносъдов краен критерий) е сигнификантно по-висока в амлодипиновата група, в сравнение с хлорталидоновата група (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] p<0.001). По отношение на общата смъртност, обаче, липсва сигнификантна разлика между лечението на базата на амлодипин и лечението на базата на chlorthalidone. RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20.

5.2 Фармакокинетични свойства

Степента и обхватът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от ПРЕСТАРИУМ-КО не са сигнификантно различни, съответно, от степента и обхватът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от индивидуалните таблетни форми.

Периндоприл:

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл равен на 1 час.

Периндоприл е лекарствен предшественик. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвотока под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като поглъщането на храна понижава конверсията до периндоприлат, а с това и бионаличността, периндоприл аргинин трябва да бъде приложен перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е концентрационно зависимо. Периндоприлат се елиминира в урината и крайният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до достигане на равновесни концентрации за 4 дни.

Елиминацията на периндоприлат е намалена при по-възрастни и също при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Следователно, обичайният медицински контрол трябва да включва често изследване на креатинина и калия.

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Фармакокинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Все пак, количеството образуван периндоприлат не намалява и следователно не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

Амлодипин:

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Бионаличността му не се повлиява от храната. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97.5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Крайният елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, а 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Употреба при пациенти в напреднала възраст: Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при лица в напреднала възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в напреднала възраст. Препоръчаната дозировка при лица в напреднала възраст е същата, но дозата трябва да се увеличава предпазливо.

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност: вж. точка 4.2.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция: Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин при пациенти с нарушена чернодробна функция е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл:

В изпитвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни) таргетният орган е бъбрекът, с обратимо увреждане.

В *in vitro* или *in vivo* проучвания не е наблюдавана мутагенност.

Изпитванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват данни за ембриотоксичност или тератогенност. Все пак, има данни, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим като клас предизвикват нежелани ефекти върху късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишение на пери- и постнаталната смъртност.

В дългосрочни изпитвания при плъхове и мишки не е наблюдавана канцерогенност.

Амлодипин:

Токсикологични изпитвания при животни не разкриват специфични рискове за човека относно фармакологичната безопасност, генотоксичност, канцерогенност, плодовитост и изпитвания с многократни дози. Изпитвания за репродуктивна токсичност при плъхове показват удължен срок на бременността и повишение на пери- и постнаталната смъртност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470B)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага. Съхранявайте в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 или 50 таблетки в полипропиленова опаковка, снабдена с уплътнител от полиетилен с ниска плътност и запушалка от полиетилен с ниска плътност, съдържащ изсушаващ гел.

Кутия с 1 опаковка от 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 или 50 таблетки.

Кутия с 2 опаковки от 28, 30 или 50 таблетки.

Кутия с 3 опаковки от 30 таблетки.

Кутия с 4 опаковки от 30 таблетки.

Кутия с 10 опаковки от 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06.2008

