

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Престариум Ко старт 3,5 mg/2,5 mg таблетки

Престариум Ко старт 7 mg/5 mg таблетки

Prestarium Co start 3.5 mg/2.5 mg tablets

Prestarium Co start 7 mg/5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 2,378 mg периндоприл (*perindopril*), еквивалентен на 3,5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), и 3,4675 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентен на 2,5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Една таблетка съдържа 4,756 mg периндоприл (*perindopril*), еквивалентен на 7 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), и 6,935 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентен на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Помощно вещество с известно действие: 31,62 mg лактоза монохидрат.


Помощно вещество с известно действие: 63,23 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла кръгла таблетка с диаметър 5 mm.

Бяла кръгла таблетка с диаметър 6 mm, с гравирани символ  от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Престариум Ко старт е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За перорално приложение.

Престариум Ко старт 3,5 mg/2,5 mg е предназначен за лечение от първа линия на пациенти с артериална хипертония.

Препоръчителната начална доза на Престариум Ко старт е 3,5 mg/2,5 mg веднъж дневно.

След най-малко четири седмици лечение дозата може да се увеличи на 7 mg/5 mg веднъж дневно при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно с Престариум Ко старт 3,5 mg/2,5 mg.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

Престариум Ко старт е противопоказан за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

При пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) първоначалната препоръчителна доза Престариум Ко старт е 3,5 mg/2,5 mg през ден. При пациентите,

чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано, дозата Престариум Ко старт 3,5 mg/2,5 mg може да се приема веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи при пациентите с недостатъчен контрол. Обичайното медицинско проследяване включва наблюдение на креатинина и калия (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

Необходимо е да се подхожда с повишено внимание при предписване на Престариум Ко старт на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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

Ефикасността и безопасността на Престариум Ко старт са установени при пациенти в напреднала възраст. В началото трябва да се подхожда с повишено внимание в зависимост от бъбречната функция.

След започване на лечението бъбречната функция трябва да се наблюдава преди повишаване на дозата, особено при пациенти на възраст 75 и повече години. Обичайното медицинско проследяване трябва да включва наблюдение на креатинина и калия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Престариум Ко старт при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетката Престариум Ко старт трябва да се приема като еднократна доза, за предпочитане сутрин преди хранене.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активните вещества, към АСЕ инхибитори, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4);
- анамнеза за ангиоедем, свързана с предишно лечение чрез АСЕ инхибитори;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- тежка хипотония;
- шок, включително кардиогенен шок;
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- едновременно употреба на Престариум Ко старт с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4)
- едновременно употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан(вж.точка 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Свръхчувствителност/ангиоедем:

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да стане във всеки момент в хода на лечението. В такива случаи Престариум Ко старт трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното преминаване на симптомите. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е засегнат езикът, глотисът или ларинксът, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да остане под пряко лекарско наблюдение до пълно и окончателно преминаване на симптомите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение чрез АСЕ инхибитори, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем при приемане на Престариум Ко старт (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, рядко се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестваш ангиоедем на лицето и нивата на C-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, които включват компютърна томография (СТ-scan) или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които получат оплаквания от коремни болки (вж. точка 4.8).

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж.точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж.точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж.точка 4.5). Трябва да се подхожда с внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациенти, които вече приемат АСЕ инхибитор. Поради това е необходимо внимателно оценяване на съотношението полза-риск преди започването на лечение с NEP инхибитори (напр.рацекадотрил) при пациенти, лекувани с периндоприл.

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

В редки случаи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:

Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. с отрова от ципокрили насекоми), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са прекъсвали с временното спиране на АСЕ инхибиторите, но са се появявали отново при непреднамерено повторно прилагане.

Пациенти на хемодиализа

Съобщени са анафилактични реакции при пациенти, диализирани с мембрани с висока пропускливост и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или антихипертензивно средство от друг клас.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия:

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на Престариум Ко старт при пациенти с колагенни съдови заболявания, имunosупресивно лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо от преди нарушение на бъбречната функция. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се прилага Престариум Ко старт, препоръчително е периодично да се проследява броят на белите кръвни клетки и пациентите да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура).

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

Има доказателства, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори с блокери на рецептора за ангиотензин II или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойна блокада на RAAS чрез комбинация от АСЕ инхибитори с блокери на рецептора за ангиотензин II или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойна блокада е абсолютно задължително, то трябва да се извършва само под наблюдение на специалист и да включва редовно внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно АСЕ инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II.

Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не реагират на антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Затова използването на този продукт не е препоръчително.

Бременност:

Лечението с Престариум Ко старт не трябва да започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с Престариум Ко старт се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с Престариум Ко старт трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане:

Престариум Ко старт е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

При пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) първоначалната препоръчителна доза Престариум Ко старт е 3,5 mg/2,5 mg през ден (вж. точка 4.2). Обичайното медицинско проследяване при такива пациенти включва наблюдение на нивата на калия и креатинина (вж. точки 4.2 и 5.2).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава увеличение на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на лечението. Това е особено

вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларната хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои хипертонични пациенти без видимо предишно съществуващо бъбречносъдово заболяване развиват повишение на кръвната урея и серумния креатинин – обикновено слабо и преходно – особено при едновременно прилагане на периндоприл и диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с вече съществуващо бъбречно увреждане.

Амлодипинът може да се използва при пациенти с бъбречна недостатъчност в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипина не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипинът не може да се диализира.

Бъбречна трансплантация:

Тъй като няма опит от прилагането на Престариум Ко старт при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация, лечението с него не е препоръчително.

Бъбречносъдова хипертония:

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при лечение с АСЕ инхибитори на пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да е допринасящ фактор. Влошаването на бъбречната функция може да е придружено само с малки промени в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция:

В редки случаи инхибиторите на АСЕ са свързвани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациентите, приемащи Престариум Ко старт, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

При пациенти с увредена чернодробна функция полуживотът на амлодипина се удължава и стойностите на AUC са по-високи.

Употреба при пациенти в напреднала възраст:

В зависимост от бъбречната функция е необходимо повишено внимание при започване и увеличаване на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Преди увеличаване на дозата трябва да се наблюдава бъбречната функция. Затова медицинското проследяване трябва да включва наблюдение на калия и креатинина (вж. точки 4.2 и 5.2).

Предпазни мерки при употреба

Хипертонична криза:

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност:

При пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда с внимание.

Престариум Ко старт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като амлодипинът повишава риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

Хипотония:

АСЕ инхибиторите могат да причинят понижаване на кръвното налягане. При пациенти с неусложнена хипертония рядко се наблюдава симптоматична хипотония, която е по-вероятно да възникне при хиповолемични пациенти, напр. вследствие на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при такива с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациентите с повишен риск от симптоматична хипотония кръвното налягане, бъбречната функция и серумният калий трябва внимателно да се наблюдават по време на лечението с Престариум Ко старт.

Подобни съображения са в сила и за пациентите с исхемично сърдечно или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се прилагат без затруднения, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия:

АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящите пътища от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Расова принадлежност:

АСЕ инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

АСЕ инхибиторите могат да са по-слабо ефективни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи хора, отколкото при нечернокожи, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния в популацията на чернокожите хипертоници.

Кашлица:

Съобщава се за кашлица при употребата на Престариум Ко старт. По своята характеристика кашлицата е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Причинената от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включи в диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургични операции / анестезия:

При пациенти, подложени на тежка хирургична операция или анестезия с вещества, причиняващи хипотония, периндоприлът може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Престариум Ко старт трябва да се спре един ден преди операцията. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е породена от този механизъм, може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

Хиперкалиемия:

Наблюдавано е повишаване на серумните нива на калия при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с периндоприл. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид – самостоятелно или в комбинация), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол, както и приемането на други медикаменти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, други АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС, имunosупресивни средства, като например циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол, познат още като триметоприм/сулфаметоксазол). При пациенти с увредена бъбречна функция употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако съвместното прилагане на Престариум Ко старт и някое от горепосочените средства е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често наблюдение на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет:

При пациентите с диабет, лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин, трябва внимателно да се наблюдава гликемичният контрол през първия месец от лечението с Престариум Ко старт (вж. точка 4.5).

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

Комбинацията от Престариум Ко старт и калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Помощни вещества:

Това лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Клиничните данни показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинация от ACE инхибитори с блокери на рецептора за ангиотензин II или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства, индуциращи хиперкалиемия:

Някои лекарства или терапевтични класове може да повишат честотата на хиперкалиемията: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, антагонисти на рецептора за ангиотензин II, НСПВС, хепарини, имunosупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол). Комбинацията на Престариум Ко старт с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Поради това, комбинирането на Престариум Ко старт с гореспоменатите лекарства, не се препоръчва. Ако едновременната употреба е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3):

Алискирен:

При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция нарастват рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова болестност и смъртност.

Екстракорпорално лечение:

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с някои високодебитни мембрани (напр. полиакрилонитрилни) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от силни анафилактични реакции (вж. точка 4.3). Ако е необходимо такова лечение, трябва да се обмисли използване на друг тип диализна мембрана или антихипертонично средство от друг клас.

Сакубитрил/валсартан

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и ACE може да повиши риска от ангиоедем.

Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременна употреба, която не се препоръчва (вж. точка 4.4):

Естрамустин:

Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), калий (соли):

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). АСЕ инхибиторите не трябва да се свързват с хиперкалиемични вещества освен при хипокалиемия.

Комбинацията на Престариум Ко старт с горепосочените лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за съвместното прилагане, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често наблюдение на серумния калий. За използването на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

Литий:

Съобщава се за обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на Престариум Ко старт с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно наблюдение на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Дантролен (инфузия):

При животни са наблюдавани летална камерна фибриляция и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременно прилагане на съдържащ амлодипин (калциев антагонист) Престариум Ко старт при пациенти със склонност към злокачествена хипертермия и при цялостно лечение на злокачествената хипертермия.

Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

Противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства):

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да засили ефекта на намаляване на глюкозата в кръвта и риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.

Баклофен:

Повишен антихипертоничен ефект. Наблюдавайте кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертоничния медикамент.

Калий несъхраняващи диуретици:

Пациентите на диуретици и особено онези, които имат недостиг на течности и/или соли, могат да получат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Вероятността за хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика и чрез увеличаване на обема на течностите или приема на соли преди започване на лечението с Престариум Ко старт.

При артериална хипертония, когато предшестващото диуретично лечение може да е причинило недостиг на соли/телесни течности, диуретикът трябва да се спре преди започване на лечението с Престариум Ко старт, в който случай, впоследствие може отново да се включи калий несъхраняващ диуретик.

През първите седмици на лечението с Престариум Ко старт трябва да се наблюдава бъбречната функция (нивата на креатинин).

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):

С еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и с ниски дози на ACE инхибитори:

При лечението на сърдечна недостатъчност от II-IV клас (по NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предшестващо лечение с ACE инхибитори и бримкови диуретици – риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация.

Преди започване на комбинацията трябва да се потвърди, че липсват хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно наблюдение на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението веднъж седмично, а след това – веднъж месечно.

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

При едновременно прилагане на ACE инхибитори с нестероидни противовъзпалителни лекарства (например ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертоничния ефект. Едновременната употреба на Престариум Ко старт и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможност за остра бъбречна недостатъчност, и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с вече влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при хора в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се помисли за наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, а след това – периодично.

Циклоспорин

При едновременната употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да се появи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При едновременната употреба на ACE инхибитори с хепарин може да се появи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Рацекадотрил:

Известно е, че ACE инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използват едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу остра диария) (вж. точка 4.4).

mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) под действието на глиптина при пациенти, приемащи едновременно и ACE-инхибитор.

CYP3A4 индуктори:

При едновременно прилагане на познати CYP3A4 индуктори, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това, кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли промяна на дозата както по време, така и след едновременно лечение особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

CYP3A4 инхибитори:

Едновременната употреба на амлодипин и CYP3A4 инхибитори със силно или умерено действие (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или

кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в напреднала възраст. Това може да наложи клинично наблюдение и корекция на дозата на Престариум Ко старт.

Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, когато амлодипин се приема едновременно с кларитромицин.

Едновременна употреба, която изисква известно внимание:

Антихипертонични средства (като бета-блокери) и вазодилатори:

Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотоничните ефекти на Престариум Ко старт. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилатори може допълнително да понижи кръвното налягане и затова е необходимо повишено внимание.

Трициклични антидепресанти / антипсихотични средства / анестетици:

Едновременната употреба на някои анестезиологични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотични средства с Престариум Ко старт може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Симпатомиметици:

Симпатомиметиците могат да намалят антихипертоничния ефект на Престариум Ко старт.

Кортикостероиди, тетракозактид:

Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на натрий и вода, дължаща се на кортикостероидите).

Алфа-блокери (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин):

Повишен антихипертоничен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.

Амифостин:

Може да засили антихипертоничен ефект на амлодипина.

Злато:

Рядко се съобщава за нитритонидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат), и едновременно прилагано лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.

Грейпфрут:

Прилагането на Престариум Ко старт с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността на амлодипин може да се повиши, което да доведе до засилване на ефектите на понижаване на кръвното налягане.

Такролимус:

Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се приема едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус, приема на амлодипин при пациенти, които се лекуват с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата, когато това се налага.

Механизъм цел на рапамицин (mTOR) инхибитори:

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин:

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или друга популация с изключение при пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани повишени промени в концентрациите на циклоспорин (средно 0% - 40%). Трябва да се обсъди проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които приемат амлодипин, и дозата на циклоспорин да се намали при необходимост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от активните вещества в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето:

Престариум Ко старт не се препоръчва през първия триместър на бременността. Престариум Ко старт е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Престариум Ко старт не се препоръчва по време на кърмене. Затова трябва да се вземе решение дали да бъде преустановено кърменето или лечението с Престариум Ко старт, като се отчете важността на това лечение за майката.

Бременност:

Свързано с периндоприл:

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност да се достигне до заключение, все пак, обаче, не може да се изключи малко повишаване на риска. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, да започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на лечение с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на АСЕ инхибитор е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа.

Деца, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за откриване на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с амлодипин:

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употребата по време на бременност е препоръчителна само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене:

Свързано с периндоприл:

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

Свързано с амлодипин:

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на майчината доза, приет от новороденото, е бил оценен в интерквартилен диапазон от 3 - 7%, с максимална стойност от 15%. Ефекта на амлодипин върху новородените не е известен. Трябва да се вземе решение дали да бъде продължено/преустановено кърменето или лечението с амлодипин, като се отчете ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет:

Свързано с периндоприл:

Няма ефект върху репродуктивната способност и фертилитета.

Свързано с амлодипин:

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Престариум Ко старт върху способността за шофиране и работа с машини.

Периндоприл и амлодипин могат да имат слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат замаяване, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

Препоръчва се повишено внимание при Престариум Ко старт, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност:

Профилът на безопасност на Престариум Ко старт е оценен в 6-месечно контролирано проучване, включващо 1 771 пациенти, 887 от които са приемали Престариум Ко старт, 6-седмично контролирано проучване, включващо 837 пациенти, 279 от които са приемали Престариум Ко старт, и 8-седмично, плацебо контролирано проучване, включващо 1 581 пациенти, 249 от които са приемали Престариум Ко старт.

В тези клинични проучвания не са наблюдавани значителни нови нежелани реакции към комбинацията в сравнение с известните реакции към отделните монокомпоненти.

Установено е, че следните нежелани лекарствени реакции се съобщават най-често по време на клиничните проучвания: замаяване, кашлица и оток.

Нежеланите лекарствени реакции към някой от отделните компоненти на Престариум Ко старт (периндоприл и амлодипин), които вече са съобщавани по време на клинични изпитвания и/или опита след пускането в продажба, са изброени в следващата таблица, тъй като могат да възникнат при фиксираната дозова комбинация.

Табличен списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечение с Престариум Ко старт, периндоприл или амлодипин, приемани самостоятелно, и са разпределени съобразно класификацията на MedDRA по системи и по следната честота:

много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Престариум Ко старт (периндоприл / амлодипин)	Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфекстации	Ринит	-	Нечести	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	-	Нечести*
	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 ензим-специфична анемия при пациенти с вродена недостатъчност на G-6PDH (вж. точка 4.4)	-	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	-	Много редки	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	-	-	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия (вж. точка 4.4)	Нечести	-	Нечести*
	Хипергликемия	Нечести	Много редки	-
	Хипонатриемия	-	-	Нечести*
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	-	Нечести*
Психични нарушения	Промени в настроението (включително тревожност)	-	Нечести	Нечести
	Безсъние	-	Нечести	-
	Депресия	-	Нечести	Нечести*
	Нарушения на съня	-	-	Нечести
	Състояние на объркване		Редки	Много редки
Нарушения на нервната система	Замайване (особено в началото на лечението)	Чести	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	-	Чести	Чести
	Сънливост (особено в началото на лечението)	-	Чести	Нечести*
	Дисгеузия	-	Нечести	Чести
	Парестезия	-	Нечести	Чести
	Синкоп	-	Нечести	Нечести*
	Хипоестезия	-	Нечести	-
	Тремор	-	Нечести	-
	Хипертонус	-	Много редки	-

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Престариум Ко старт (периндоприл / амлодипин)	Амлодипин	Периндоприл
	Периферна невропатия	-	Много редки	-
	Мозъчносъдов инцидент, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	-	Много редки
	Екстрапирамидно нарушение (екстрапирамиден синдром)	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Зрително нарушение	-	Чести	Чести
	Диплопия	-	Чести	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести	Чести
	Световъртеж	-	-	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Чести	Нечести*
	Тахикардия	-	-	Нечести*
	Стенокардия	-	-	Много редки
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	-	Нечести	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване	-	Чести	Редки*
	Хипотония (и свързани с нея ефекти)	-	Нечести	Чести
	Васкулит	-	Много редки	Нечести*
	Феномен на Рейно	-	-	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести	Нечести	Чести
	Диспнея	-	Чести	Чести
	Бронхоспазъм	-	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	-	Чести	Чести
	Гадене	-	Чести	Чести
	Повръщане	-	Нечести	Чести
	Диспепсия	-	Чести	Чести
	Диария	-	Чести	Чести
	Констипация	-	Чести	Чести

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Престариум Ко старт (периндоприл / амлодипин)	Амлодипин	Периндоприл
	Промяна на режима на изхождане	-	Чести	-
	Суха уста	-	Нечести	Нечести
	Хиперплазия на венците	-	Много редки	-
	Панкреатит	-	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	Много редки	-
Хепато- билиарни нарушения:	Хепатит, жълтеница	-	Много редки	-
	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	-	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, екзантема	-	Нечести	Чести
	Сърбеж	-	Нечести	Чести
	Хиперхидроза	-	Нечести	Нечести
	Алоpecia	-	Нечести	-
	Пурпура	-	Нечести	-
	Променен цвят на кожата	-	Нечести	-
	Пемфигоид	-	-	Нечести*
	Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.8).	-	Много редки	Нечести
	Уртикария	-	Нечести	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	-	Много редки	Нечести*
	Еритема мултиформе	Нечести	Много редки	Много редки
	Оток на Квинке	-	Много редки	-
	Синдром на Стивънс-Джонсън	-	Много редки	-
	Ексфолиативен дерматит	-	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота	-
	Влошаване на псориазис	-	-	Редки
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан	Болки в гърба	-	Нечести	-
	Подуване на ставите (подуване на глезените)		Чести	-
	Мускулни спазми	-	Чести	Чести
	Артралгия, миалгия	-	Нечести	Нечести*
Нарушения на бъбреците и	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия	-	Нечести	-
	Бъбречна недостатъчност	-	-	Нечести

Системо- органичен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Престариум Ко старт (периндоприл / амлодипин)	Амлодипин	Периндоприл
пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	-	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	-	Редки*
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата	Еректилна дисфункция	-	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	-	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Чести	-	Нечести*
	Оток	-	Много чести	-
	Умора	Нечести	Чести	-
	Астения	-	Чести	Чести
	Болки в гърдния кош	-	Нечести	Нечести*
	Общо неразположение	-	Нечести	Нечести*
	Болка	-	Нечести	-
	Пирексия	-	-	Нечести*
Изследвания	Увеличено тегло, намалено тегло	-	Нечести	-
	Повишена урея в кръвта	-	-	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	-	-	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	-	-	Редки
	Повишени чернодробни ензими	-	Много редки	Редки
	Понижен хемоглобин и хематокрит	-	-	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	-	Нечести*

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

Допълнителна информация за комбинацията периндоприл/амлодипин:

Рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, продължило 8 седмици, показва, че периферният оток – изразена нежелана реакция към амлодипин – се наблюдава с по-ниска честота при пациенти, приемащи комбинация от периндоприл 3,5 mg/амлодипин 2,5 mg, отколкото при тези, приемащи само амлодипин 5 mg (съответно 1,6% и 4,9%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции:

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*.

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма опит от предозиране с Престариум Ко старт.

За амлодипин опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми: наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация с възможност за рефлексна тахикардия. Съобщава се за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение: клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечносъдовата система, включително често наблюдение на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата.

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. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.

Има ограничени данни за предозиране на хора с периндоприл. Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в положение за шокова терапия. Ако е възможно, може да се обмисли и лечение чрез инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприлът може да се освободи от системната циркулация чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). За неподатлива на лечение брадикардия е показано прилагане на пейсмейкър. Трябва постоянно да се наблюдават жизнените показатели и концентрациите на електролити и креатинин в серума.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху системата ренин-ангиотензин, АСЕ инхибитори и калциеви антагонисти; АТС код: C09BB04.

Механизъм на действие:

Престариум Ко старт комбинира две антихипертонични съединения с допълващи се механизми за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към лекарствения клас на калциевите антагонисти, а периндоприл – към класа на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект.

Фармакодинамични ефекти:

Периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ензима, който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращия ензим АСЕ). Конвертиращият ензим – или киназа – представлява екзопептидаза, която позволява преобразуване на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и също причинява разграждане на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което стимулира активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалява отделянето на алдостерон. Тъй като АСЕ деактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също така води до увеличаване на активността на циркулиращите и локалните системи каликреин-кинин (което активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за действието на АСЕ инхибиторите, свързано с понижаване на кръвното налягане, и да е частично свързан с някои техни нежелани реакции (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не показват признаци за инхибиране на дейността на АСЕ *in vitro*.

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 гладка мускулатура.

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

- Амлодипинът разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава постоянна, описаното разтоварване на сърцето намалява консумацията на енергия и кислородните нужди на миокарда.
- Механизмът на действие на амлодипина включва вероятно и дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли както в нормалните, така и в исхемичните зони. Дилатацията повишава снабдяването на миокарда с кислород при пациенти с коронарен спазъм (стенокардия на Принцметал или вариантна стенокардия).

Клинична ефикасност и безопасност:

Периндоприл/амлодипин:

В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, паралелногрупово, факторно проучване сред 1 581 пациенти с лека до умерена хипертония

периндоприл 3,5 mg / амлодипин 2,5 mg клинично и статистически значимо намаляват средното систолно/диастолно кръвно налягане (SBP/DBP) с 22,0/13,6 mmHg в сравнение с плацебо (14,2/9,3 mmHg), периндоприл 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) и амлодипин 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p<0,001$ за всички сравнения).

В 6-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано проучване 1 774 пациенти с лека до умерена хипертония приемат или периндоприл 3,5 mg / амлодипин 2,5 mg, титрирани до 7 mg / 5 mg и до 14 mg / 10 mg, след което – до 14 mg / 10 mg, комбинирани с индапамид 1,5 mg, или валсартан-амлодипинова схема (валсартан 80 mg, титриран до 160 mg и до валсартан/амлодипин 160 mg / 5 mg, след което – до валсартан/амлодипин 160 mg / 10 mg).

След 3 месеца схемата с Престариум Ко старт показва клинично и статистически значимо средно понижаване на SBP/DBP (25,9/16,9 mmHg) в сравнение с валсартан-амлодипиновата схема (23,6/15,5 mmHg) ($p<0,001$ за всички сравнения).

Кръвното налягане е контролирано при 56,4% от пациентите, лекувани по схема с Престариум Ко старт, *спрямо* 49,0% от тези по схема с валсартан-амлодипин ($p=0,002$), а честотата на чувствителните пациенти е съответно 87,4% *спрямо* 81,6% ($p<0,001$).

Превъзходството на схемата с Престариум Ко старт спрямо валсартан-амлодипиновата схема при понижаване на кръвното налягане и при честотата на чувствителните пациенти се наблюдава от първия месец и се запазва при всяко посещение до шестия месец включително.

Тези резултати се потвърждават в 24-часово автоматично наблюдение на кръвното налягане (ABPM), извършено в подгрупа от 1 029 пациенти. След 3 и 6 месеца понижението на средното SBP и DBP за 24 часа е по-голямо при Престариум Ко старт (съответно 15,5/9,4 mmHg и 17/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан-амлодипиновата схема (съответно 12,7/8,0 mmHg и 14,7/9,2 mmHg) ($p\leq 0,001$).

В 8-месечното отворено проследяване на 1 554 пациенти профилът на безопасност на Престариум Ко старт съответства на профилите на периндоприл и амлодипин.

В 9-месечно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано проучване 3 270 пациенти с умерена до тежка хипертония приемат или Престариум Ко старт 3,5 mg / 2,5 mg, титрирани до 7 mg / 5 mg, 14 mg / 5 mg и до 14 mg / 10 mg, или ирбесартан-хидрохлоротиазидова схема (ирбесартан 150 mg, след това – ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg / 12,5 mg, 300 mg / 12,5 mg и 300 mg / 25 mg).

Делът на пациентите с контролирано кръвно налягане статистически значимо се увеличава с всяка терапевтична доза Престариум Ко старт за всеки период на оценяване ($p<0,001$ до 3 месеца и $p\leq 0,003$ до 6 месеца).

След 6 месеца лечение средното понижаване на кръвното налягане е подобно в групата на Престариум Ко старт (22,0/10,1 mmHg) и в тази на ирбесартан/хидрохлоротиазид (22,5/9,6 mmHg) както за SBP ($p=0,116$), така и за DBP ($p=0,050$).

Най-често срещаните нежелани реакции в клиничните изпитвания са замайване, кашлица и оток (вж. точка 4.8).

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните изпитвания, съответстват на очакваните от профилите на безопасност на компонентите периндоприл и амлодипин.

Данни от клинични изпитвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия и диабет при ветераните)) е изследвана употребата на комбинация от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за крайно органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията.

Тези резултати са в сила и за други АСЕ инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно АСЕ инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечносъдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелан изход. Сърдечносъдовата смъртност и инсултът числено са по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо, а представляващите интерес нежелани реакции и сериозни нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Честотата и степента на абсорбиране на периндоприл и амлодипин от Престариум Ко старт не са значително по-различни съответно от честотата и степента на абсорбиране на периндоприл и амлодипин от индивидуални таблетни форми.

Периндоприл:

Абсорбция:

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза, а пиковата концентрация се достига до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприлът е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достигат циркулацията под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат периндоприлът дава още пет метаболита, които са неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

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

Разпределение:

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Елиминиране:

Периндоприлатът се елиминира с урината и крайният елиминационен полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, в резултат на което се постига стационарно състояние в рамките на 4 дни.

Амлодипин:

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини:

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 около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране:

Крайният полуживот на елиминиране от плазмата е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира във висока степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Специални популации:

Педиатрична популация (възраст под 18 години):

Няма налични фармакокинетични данни в педиатричната популация.

Хора в напреднала възраст:

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при лица в напреднала възраст и при по-млади лица. При лица в напреднала възраст клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот.

В зависимост от бъбречната функция е необходимо повишено внимание при започване и увеличаване на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти в напреднала възраст. Преди увеличаване на дозата трябва да се наблюдава бъбречната функция. Следователно обичайното медицинско проследяване включва наблюдение на креатинина и калия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) първоначалната препоръчителна доза Престариум Ко старт е 3,5 mg/2,5 mg през ден (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от бъбречно увреждане. Амлодипинът не може да се диализира.

Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Следователно обичайното медицинско проследяване включва наблюдение на креатинина и калия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Необходимо е да се подхожда с повишено внимание при пациенти с чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съществуват силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полуживот и повишаването на AUC с около 40-60%.

Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min. Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на родителската молекула намалява наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл/амлодипин:

Предклинично проучване за безопасност показва, че комбинацията от периндоприл и амлодипин се понася добре от плъхове. Резултатите от 13-седмичното проучване върху плъхове за токсичност при перорален прием съответстват на тези за периндоприл и амлодипин при самостоятелно прилагане на двете съставки. Няма нова токсичност или повишена степен на токсичност, свързана с който и да е от компонентите.

Периндоприл:

При проучвания за хронична токсичност при перорален прием (плъхове и маймуни) целевият орган е бъбрекът с обратими увреждания.

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* проучвания.

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим като клас обаче е установено, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност.

Не е наблюдавана карциногенност при проучвания в дългосрочен план при плъхове и мишки. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Амлодипин:

Репродуктивна токсичност:

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета:

Няма ефекти върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди оплождане) в дози над 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg, изчислена на база mg /m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипинов безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека на базата mg/kg, се установява намаляване в плазмата на фоликуло-стимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя зрели сперматозоиди и сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза:

Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, добавян в храната им в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят нива на дневната доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват признаци на карциногенност. Най-високата доза (при мишки – равна на, а при плъхове – двойно* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Целулоза, микрокристална (E460),
Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551),
Магнезиев стеарат (E470B).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Опаковка за таблетки по 10 таблетки: След отваряне Престариум Ко старт трябва да се използва в рамките на 10 дни.

Опаковка за таблетки по 28 или 30 таблетки: След отваряне Престариум Ко старт трябва да се използва в рамките на 30 дни.

Опаковка за таблетки по 50 таблетки: След отваряне Престариум Ко старт трябва да се използва в рамките на 50 дни.

Опаковка за таблетки по 100 таблетки: След отваряне Престариум Ко старт трябва да се използва в рамките на 90 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10, 28, 30, 50 или 100 таблетки в полипропиленова опаковка за таблетки със запушалка от полиетилен с ниска плътност, съдържаща сушител (силициев диоксид), и уплътнител от полиетилен с ниска плътност.

Кутия с 1 опаковка за таблетки по 10 таблетки.

Кутия с 1 опаковка за таблетки по 28 таблетки.

Кутия с 3 опаковки за таблетки по 28 таблетки

Кутия с 1 опаковка за таблетки по 30 таблетки.

Кутия с 2 опаковки за таблетки по 30 таблетки.

Кутия с 3 опаковки за таблетки по 30 таблетки.

Кутия с 2 опаковки за таблетки по 50 таблетки.

Кутия с 1 опаковка за таблетки по 100 таблетки.

Кутия с 5 опаковки за таблетки по 100 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

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №:

Престариум Ко старт 3,5 mg/2,5 mg – 20150182

Престариум Ко старт 7 mg/5 mg – 20150183

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

Дата на първо разрешаване: 27.05.2015

Дата на последно подновяване: 22.07.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 07/2022 г.