

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ДАНИИ ВЪХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Престариум-Ко 5 mg/5 mg таблетки
[Престариум-Ко 5 mg/10 mg таблетки]
[Престариум-Ко 10 mg/5 mg таблетки]
[Престариум-Ко 10 mg/10 mg таблетки]

Prestarium-Co 5 mg/5 mg tablets
[Prestarium-Co 5 mg/10 mg tablets]
[Prestarium-Co 10 mg/5 mg tablets]
[Prestarium-Co 10 mg/10 mg tablets]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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


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


Помощно вещество с известен ефект: лактоза монохидрат.


За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.


3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла таблетка с удължена форма, с дължина 8,5 mm и с ширина 4,5 mm, гравирани с 5/5 от едната страна и  от другата страна.

[Бяла таблетка с квадратна форма, с дължина 8 mm и с ширина 8 mm, гравирани с 5/10 от едната страна и  от другата страна.]

[Бяла таблетка с триъгълна форма, с размери 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, гравирани с 10/5 от едната страна и  от другата страна.]

[Бяла таблетка с кръгла форма, с диаметър 8,5 mm, гравирани с 10/10 от едната страна и  от другата страна.]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Престариум-Ко е показан като заместителна 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

Дозировка

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.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност и старческа възраст (вж. точка 4.4 и 5.2)

Елиминацията на периндоприлат е понижена при хора в старческа 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 $Cl_{cr} \geq 60 \text{ ml/min}$, но не е подходящ при пациенти с $Cl_{cr} < 60 \text{ ml/min}$. При такива пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.

Амлодипин, използван в сходни дози при хора в старческа възраст или при по-млади пациенти, се понася еднакво добре. При хора в старческа възраст се препоръчва обичайния дозов режим, но повишаването на дозата трябва да става внимателно. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не съответстват на степента на бъбречната недостатъчност. Амлодипин не подлежи на диализа.

Чернодробна недостатъчност: вж. точка 4.4 и 5.2

Дозовият режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е установен и затова изборът на доза трябва да бъде направен внимателно, като трябва да се започне от най-ниската възможна доза (вж. точки 4.5 и 5.2). За да се намери оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с чернодробна недостатъчност, пациентите трябва да се титрират индивидуално, използвайки свободна комбинация от амлодипин и периндоприл. Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг АСЕ инхибитор,
- Анамнеза за ангионевротичен оток във връзка с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4),
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток,
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Едновременна употреба на Престариум-Ко с алискирен съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречна недостатъчност ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1),
- едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, Престариум-Ко не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5)
- екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точки 4.4 и 4.5);

- значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с амлодипин:

- Тежка хипотония,
- Свръхчувствителност към активното вещество или към други дихидропиридинови производни,
- Шок, включително кардиогенен шок,
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

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 някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

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).

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 NER 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, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

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 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 (напр. възпалено гърло, температура).

Реноваскуларна хипертония:

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитор по време на бременност. Ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор се прецени за крайно необходимо, пациентите, планиращи забременяване, следва да преминат на 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, се започва алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Предпазни мерки при употреба

Хипотония:

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени хипертонии 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 хипотония 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 хипотония 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 хипотоничен 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 хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои хипертонии 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 хипотония 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 хипотония, 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. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. 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 (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; пациенти приемащи други лекарства свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. 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. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. 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

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонични кризи не е установена.

Сърдечна недостатъчност:

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата на лекуваните с амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да не наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Старческа възраст:

Повишаването на дозата при хора в старческа възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна недостатъчност

При такива пациенти амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Свързани с Престариум-Ко

Всички предупреждения за всяко едно от активните вещества, изредени по-горе, се прилагат също и за фиксираната комбинация на Престариум-Ко.

Предпазни мерки при употреба

Помощни вещества:

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

Взаимодействия:

Едновременната употреба на Престариум-Ко и литиеви препарати, калий-съхраняващи лекарства или калиеви добавки, или дантролен не се препоръчва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с периндоприл

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин - ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра

бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ 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, предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с Престариум-Ко. Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, НСПВС, хепарини, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Престариум-Ко с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

Едновременна употреба, която е противопоказана (вж. точка 4.3):

Алискирен:

При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения:

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

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

Алискирен: Освен при пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Комбинирано лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:

В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостерон – действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане.

Естрамустин:

Риск от увеличаване на нежеланите реакции, като ангионевротичен оток (ангиоедем).

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

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с бъбречна недостатъчност (адитивен хиперкалиемичен ефект). Комбинирането на периндоприл с горепосочените медикаменти не се препоръчва (вж.точка 4.4). Ако въпреки това е показана комбинираната употреба, тя трябва да се провежда внимателно и при често проследяване на стойностите на серумния калий. За употреба на спиронолактон при сърдечна недостатъчност виж по-долу.

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).

Едновременна употреба, изискваща специално внимание :

Противодиабетни средства (инсулин, орални хипогликемични агенти):

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ- инхибитори и противодиабетни медикаменти (инсулин, орални хипогликемични вещества) може да доведе до засилен ефект на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Калий-несъхраняващи диуретици:

Пациентите, приемащи диуретици, и особено онези със загуба на обем и/или соли могат да почувстват прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ-инхибитор. Възможността за хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика или чрез увеличаване на обема или приема на соли преди началото на лечение с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато предишно лечение с диуретик може да е причинило загуба на соли/обем, трябва или преди започването на АСЕ- инхибитор да се спре диуретикът (в такъв случай впоследствие може повторно да се въведе калий-несъхраняващ диуретик), или приемът на АСЕ инхибитор да се започне с ниска доза и прогресивно да нараства.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, приемът на АСЕ- инхибитор трябва да започне с много ниска доза, по възможност след намаляване на дозата на свързания калий-несъхраняващ диуретик.

Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (нивата на креатинин) през първите няколко седмици на лечението с АСЕ- инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):

С еплеренон или спиронолактон в ниски дози от 12,5 до 50 mg на ден и с АСЕ- инхибитори в ниски дози:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предишно лечение с АСЕ- инхибитори и бримкови диуретици съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на предписаните препоръки за тази комбинация. Преди да започнете комбинираното лечение, проверете отсъствието на хиперкалиемия и нарушена бъбречна функция.

Препоръчва се непосредствено наблюдение за калиемия и креатининемия ежеседмично през първия месец от лечението и ежемесечно впоследствие.

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

Когато АСЕ инхибитори се приемат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при хора в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция след започване на комбинирано лечение, и периодично след това.

Едновременна употреба, която изисква внимание:

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

Препарати съдържащи злато:

Нитритни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) 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 са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс в комбинация с хиперкалиемия след приемането на верапамил и интравенозно дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.

Едновременна употреба изискваща специално внимание :

СУРЗА4 индуктори: При едновременно прилагане на познати СУРЗА4 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 СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

СУРЗА4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при хора в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

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 трябва да се има предвид :

Ефектите на понижаване на артериалното налягане на амлодипин се наслаgват към понижавашите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

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 СYP3A субстрати. Амлодипин е слаб СYP3A 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 други популации 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.

Симвастатин:

Едновременният прием на няколко дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин е довел до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение само със симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, ограничете дозата на симвастатин на 20 mg дневно.

Други комбинации :

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин.

Употребата на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Свързани с Престариум-Ко:

Едновременна употреба, която изисква специално внимание :

Баклофен:

Увеличен антихипертензивен ефект. Контрол на кръвното налягане и корекция на антихипертензивната доза, 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 нитроглицерин 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-блокерите (празозин, алфузозин, доксазозин, тамулозин, теразозин): увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.
- Амифостин: може да засили антихипертензивния ефект на амлодипин.
- Трициклични антидепресанти/антипсихотични средства/анестетици: увеличен антихипертензивен ефект и увеличен риск от ортостатична хипотония.

4.6 Фертилитрет, бременност и кърмене

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

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

Престариум-Ко не се препоръчва в периода на кърмене. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или Престариум-Ко, предвид значението на това лечение за майката.

Бременност:

Свързани с периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ 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 АСЕ 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.

За експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър на бременността е известно, че предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, 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 хипотония (вж. точка 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин

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

В проучвания с животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Употреба по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене:

Свързани с периндоприл

Поради липса на налична информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и преминаването към алтернативна терапия, която е с по-добър установен профил на безопасност в периода на кърмене е за предпочитане, особено когато се отнася за кърмене на новородено или на преждевременно родено бебе.

Свързани 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. Решение, дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин, трябва да се вземе като се има предвид ползата от кърменето на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет:

Свързано с периндоприл:

Няма ефект върху репродуктивната функция или 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

Няма проучвания за ефектите на Престариум-Ко върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции с периндоприл и амлодипин, давани поотделно, са: едем, сънливост, замаяване, главоболие (особено в началото на лечението), дисгеузия, парестезии, зрителни нарушения (включително диплопия), тинитус (шум в ушите), световъртеж, сърцебиене, зачервяване, хипотония (и ефектите, свързани с хипотонията), диспнея, кашлица, коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, промяна в навичките на дефекация, диария, констипация, прурит, обрив, екзантема, подуване на ставите (подуване на глезените), мускулни спазми, умора, астения.

б. Списък в табличен вид на нежеланите лекарствени реакции:

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани по време на клиничните проучвания и/или пост-маркетинговата употреба с периндоприл или амлодипин, приемани поотделно, и са степенувани съгласно системно-органната класификация по MedDRA база данни и според честотата им:

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

MedDRA Системо-органи класове	Нежелани реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфекстации	Ринит	Нечести	Много редки
Нарушения на кръвоносната и лимфната системи	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
	Ензимно обусловена хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит 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	Хипогликемия (вж.т. 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима след	-	Нечести*

храненето	прекръпяване на лечението (вж.т.4.4)		
	Хипонатриемия	-	Нечести*
	Хипергликемия	Много редки	-
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	Нечести*
	Нарушения на съня	-	Нечести
Нарушения на нервната система	Сънливост (особено в началото на лечението)	Чести	Нечести*
	Замаяване (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Дисгеузия	Нечести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезии	Нечести	-
	Парестезии	Нечести	Чести
	Синкоп	Нечести	Нечести*
	Състояние на обърканост	Редки	Много редки
	Хипертонус	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Мозъчносъдови инциденти, вероятно вторични, в следствие на прекалена хипотония при високорискови пациенти (вж.т. 4.4)	-	Много редки
		Екстрапирамидни нарушения (екстрапирамиден синдром)	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	Чести
	Диплопия	Чести	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Нечести	Чести
	Вертиго	-	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	Нечести*
	Тахикардия	-	Нечести*
	Стенокардия (вж.т.4.4)	-	Много редки
	Миокарден инфаркт, вероятно вследствие на 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	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота
	Зачервяване	Чести	Редки*
	Хипотония (и ефекти свързани с хипотония)	Нечести	Чести
	Васкулит	Много редки	Нечести*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	Диспнея	Чести	Чести
	Кашлица	Нечести	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Коремна болка	Чести	Чести

	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Нарушена дефекация	Чести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Диария,	Чести	Чести
	Констипация	Чести	Чести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	Много редки	-
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит, жълтеница	Много редки	-
	Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Повишаване на чернодробните ензими (най-често свързани с холестаза)	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Оток на Quinke	Много редки	-
	Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Много редки	Нечести
	Мултиформен еритем	Много редки	Много редки
	Алопеция	Нечести	-
	Пурпура	Нечести	-
	Промени в цвета на кожата	Нечести	-
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести
	Пруритус	Нечести	Чести
	Обрив, екзантема	Нечести	Чести
	Уртикария (вж. т.4.4)	Нечести	Нечести
	Реакции на фоточувствителност	Много редки	Нечести*
	Пемфигоид	-	Нечести*
	Влошаване на псориазис	-	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson	Много редки	-
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	-
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (подуване на глезена)	Чести
Артралгия		Нечести	Нечести*
Миалгия		Нечести*	Нечести*
Мускулни спазми		Чести	Чести
Болка в гърба		Нечести	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия	Нечести	-
	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	Редки*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Оток	Много чести	-
	Периферен едем	-	Нечести*

приложение	Умора	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести	-
	Астения	Чести	Чести
	Болка	Нечести	-
	Физическо неразположение	Нечести	Нечести*
	Пирексия	-	Нечести*
Изследвания	Повишаване на телесно тегло, загуба на телесно тегло	Нечести	
	Повишаване на уреята в кръвта	-	Нечести*
	Повишаване на креатинина в кръвта	-	Нечести*
	Повишаване на билирубина в кръвта	-	Редки
	Повишаване на чернодробните ензими	-	Редки
	Понижаване на хемоглобина и на хематокритите	-	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

* Честота, изчислена от клиничните проучвания за нежелани лекарствени реакции отбелязани в спонтанни доклади.

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:

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

Липсва информация за предозиране на Престариум-Ко при хора.

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 и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до 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 сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и проследяване на 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.

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

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на стандартен физиологичен разтвор. При настъпване на хипотония 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 електрокардиостимулатор 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: С09ВВ04

Периндоприл:

Механизъм на действие

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 вазодилатора 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.

Клинична ефикасност и безопасност

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.

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 предшествващ миокарден инфаркт и/или предшествваща коронарна реваскуларизация. 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 терт-бутиламин (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 реваскуларизация 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).

Данни от клиничните проучвания за двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Амлодипин:

Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокер 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).

Клинична ефикасност и безопасност

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.

Пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT					
<u>Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)</u>			<u>Амлодипин срещу плацебо</u>		
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	P -стойност
Първична крайна цел					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.					

Сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и АСЕ инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с АСЕ инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата популация, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на съобщения за белодробен оток.

Проучване за лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT):

Рандомизирано двойно-сляпо проучване за заболяемост-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 хлорталидон 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:

Абсорбция

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 метаболитна, 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.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертирация ензим, но е концентрационно зависимо.

Елиминиране

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.

Старческа възраст, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност

Елиминацията на периндоприлат е намалена при хора в старческа възраст 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.

Чернодробна недостатъчност

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:

Абсорбция, разпределение, свързване на плазмения протеин

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

Старческа възраст

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при хора в напреднала възраст и по-млади хора. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при хора в напреднала възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Налични са много малко 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 полу-живот и повишаването на AUC с около 40-60%.

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 конвертирация 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. Няма нарушение на фертилитета както при женски, така и при мъжки плъхове.

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

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 10mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg /m², изчислена на база mg /m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека, на базата mg/kg, показват 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:

Няма данни за карциногенност при плъховете и мишките, третирани с амлодипин в диетата за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки близо до, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максималната толерирана 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
Микрокристална целулоза (E460)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470B)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага. Съхранявайте в оригиналната опаковка. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

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 сушител.

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 28 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
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ПРЕСТАРИУМ-КО 5 mg/5 mg таблетки: 20080113

ПРЕСТАРИУМ-КО 5 mg/10 mg таблетки: 20080114

ПРЕСТАРИУМ-КО 10 mg/5 mg таблетки: 20080115

ПРЕСТАРИУМ-КО 10 mg/10 mg таблетки: 20080116

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

26.06.2008

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