

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tonarssa 4 mg/5 mg tablety
Tonarssa 4 mg/10 mg tablety
Tonarssa 8 mg/5 mg tablety
Tonarssa 8 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tonarssa 4 mg/5 mg

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (ekv. perindoprilum 3,34 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa 4 mg/10 mg

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (ekv. perindoprilum 3,34 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa 8 mg/5 mg

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (ekv. perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa 8 mg/10 mg

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (ekv. perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

4 mg/5 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, lehce bikonvexní tablety se zkosenými okraji a vyraženou značkou U 1 na jedné straně tablety.

4 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé, bikonvexní tablety ve tvaru tobolky s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta má vyraženou značku U na jedné straně a značku 2 na druhé straně půlicí rýhy. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

8 mg/5 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými okraji a vyraženou značkou U 3 na jedné straně tablety.

8 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými okraji a půlicí rýhou na jedné straně. Tableta má vyraženou značku U na jedné straně a značku 4 na druhé straně půlicí rýhy. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tonarssa je indikován jako náhradní terapie pro léčbu hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (IČHS) u pacientů, u kterých již bylo dosaženo kontroly souběžně podávanými stejnými dávkami perindoprilu a amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta denně jako jednotlivá dávka.

Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu.

Přípravek Tonarssa se užívá nejlépe ráno a před jídlem.

Pokud se požaduje změna dávkování, lze dávku přípravku Tonarssa upravit nebo lze uvážit individuální titraci obou látek samostatně.

Porucha funkce ledvin a starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku.

Přípravek Tonarssa lze podávat u pacientů s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Doporučený režim dávkování pro starší osoby je stejný jako u dospělé populace, avšak zvyšování dávky se má provádět s opatrností. Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování; volba dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší dávky z dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). K nalezení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater tyto pacienti mají užívat individuálně titrovanou volnou kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být zahájeno podávání amlodipinu nejnižší dávkou a pomalu titrováno.

Pediatrická populace

Přípravek Tonarssa se nemá podávat dětem a dospívajícím, jelikož účinnost a tolerance perindoprilu a amlodipinu samotných či v kombinaci nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

V souvislosti s perindoprilem

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Tonarssa nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Mímotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikanční bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

V souvislosti s amlodipinem

- Závažná hypotenze.
- Hypersenzitivita na amlodipin nebo na kterýkoli jiné dihydropyridiny.
- Šok včetně kardiogenního šoku.
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (například vysoký stupeň stenózy aorty).
- Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dnů).

V souvislosti s přípravkem Tonarssa

Veškeré výše uvedené kontraindikace vztahující se ke každé jednotlivé složce platí rovněž pro pevnou kombinaci přípravku Tonarssa.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku.
- Souběžné užívání přípravku Tonarssa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s perindoprilem

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:

Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu (viz bod 4.8). Může nastat kdykoli během léčby. V takových případech je třeba podávání přípravku Tonarssa ihned přerušit a zahájit příslušné monitorování do úplného odeznění příznaků. V případech, ve kterých se otok omezil na obličej a rty, by tento stav měl obecně ustoupit bez léčby, i když antihistaminika pomohla zmírnit příznaky.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je pravděpodobnost, že postižení jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu způsobí obstrukci dýchacích cest, je třeba ihned zavést naléhavou léčbu. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodných dýchacích cest. Pacient má být pod bezprostředním lékařským dohledem do dosažení úplného a trvalého ústupu symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání některého inhibitoru ACE zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nevolností či zvracením nebo bez nich); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esteráz byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy včetně CT, ultrazvuku břicha nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE.

Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha (viz bod 4.8).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce přípravku Tonarssa. Léčbu přípravkem Tonarssa nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Anafylaktoidní reakce během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL):

Pacienti užívající inhibitory ACE během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem utrpěli vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. Těmto reakcím se předešlo dočasným vysazením terapie inhibitorem ACE před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizace (například jedem blanokřídlých) byl zaznamenán výskyt anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů se těmto reakcím předešlo dočasným

vysazením inhibitorů ACE, avšak znovu se objevily při opakované expozici alergenu z neopatrnosti.

Hemodialyzovaní pacienti:

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití vysokoprůtokových membrán (např. AN69®) a souběžně léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů je třeba užít jiný typ dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenzních látek.

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril se má užívat s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovou vaskulární chorobou, u osob léčených imunosupresivou, alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při již existující zhoršené funkci ledvin. U některých z těchto pacientů se vyvinuly závažné infekce, které v malém množství případů nereagovaly na intenzivní terapii antibiotiky. Pokud je perindopril podáván takovému pacientům, doporučuje se periodické sledování bílých krvinek a pacienti mají být poučeni o nutnosti hlásit každou známku infekce.

Renovaskulární hypertenze:

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3, 4.6).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

Opatření pro použití

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, například vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří mají závažnou renin-dependentní hypertenzi (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je třeba během léčby přípravkem Tonarssa pečlivě sledovat krevní tlak, renální funkci a draslík v krevním séru.

Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními

chorobami, u kterých může nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární poškození.

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má dostat intravenózní infuzi roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Náhlá hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak.

Nemoci srdečních chlopní/hypertrofická kardiomyopatie:

Podobně jako u jiných inhibitorů ACE se má perindopril podávat s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory, jako je tomu v případech aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin:

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) se doporučuje individuální titrace dávek s jednotlivými složkami (viz bod 4.2).

U pacientů s renálním poškozením je rutinní sledování draslíku a kreatininu součástí normální lékařské praxe (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, byl pozorován vzestup sérových koncentrací urey a kreatininu, které byly obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště pravděpodobný u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pokud byla u pacienta současně zjištěná renovaskulární hypertenze, je riziko závažné hypotenze a poruchy funkce ledvin zvýšené. U některých hypertoniků bez zjevného preexistujícího renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril souběžně s některým diuretikem. K uvedeným laboratorním změnám dochází s větší pravděpodobností u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Selhání jater:

Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Etnické rozdíly:

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů s černou barvou pleti než u jiných pacientů. Stejně, jako u jiných inhibitorů ACE, může být i perindopril méně účinný při snižování krevního tlaku u černých osob než u jiných, pravděpodobně vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem u populace černých hypertoniků.

Kašel:

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, přetrvávající a ustupuje po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba považovat za součást diferenciální diagnózy kašle.

Chirurgie/anestezie:

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo znecitlivění prostředky, které způsobují hypotenzi, může perindopril/amlopidin blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před tímto chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k vývoji hypotenze a uvažuje se, že je způsobená tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

Sérové kalium:

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie

jsou porucha funkce ledvin, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy (zejména dehydratace), akutní srdeční nedostatečnost a metabolická acidóza. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek solí), kalium šetřící diuretika (například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. Užívání doplňků stravy obsahující kalium, kalium šetřících diuretik nebo náhražek solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem je třeba pečlivě kontrolovat glykémii v prvním měsíci léčby některým inhibítorem ACE (viz bod 4.5).

V souvislosti s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Opatření pro užívání

Porucha funkce jater:

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

Pacienti se srdečním selháním:

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni amlodipinem s opatrností.

Při dlouhodobé placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV, bylo srdeční selhání neischemické etiologie spojeno se zvýšeným výskytem plicního edému, i když nebyl významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Starší pacienti:

U starších pacientů má být dávka zvyšována s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

V souvislosti s přípravkem Tonarssa

Všechna upozornění vztahující se k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mají vztahovat také na fixní kombinaci přípravku Tonarssa.

Opatření pro užívání

Interakce

Souběžné užívání přípravku Tonarssa s lithiem, diuretika šetřícími draslík nebo doplňky draslíku nebo dantrolenem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souvislosti s perindoprilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky vyvolávající hyperkalemii:

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draselné soli, draslík-šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotensin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren:

U pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba:

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Sakubitril/valsartan:

Souběžné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože souběžná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvyšovat riziko vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartan nesmí být zahájeno dříve než za 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren:

U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin, se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru pro angiotensin II:

V literatuře bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru pro angiotensin II spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkce (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru pro angiotensin II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin:

Riziko zvýšených nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium:

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání přípravku Tonarssa společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace přípravku Tonarssa s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin:

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin:

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Lithium:

Při souběžném užívání inhibitorů ACE byly hlášeny reverzibilní vzestupy koncentrací lithia v krevním séru a toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se pravidelná monitorace sérových koncentrací lithia (viz bod 4.4).

Souběžné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy):

Užívání inhibitorů ACE může zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik u diabetiků léčených insulinem nebo hypoglykemizujícími sulfonamidy. Nástup hypoglykemických epizod je velmi vzácný (pravděpodobné je zvýšení glukosové tolerance s výsledným snížením požadavků na insulin).

NEP inhibitory (např. racekadotril):

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání dalších NEP inhibitorů (např. racekadotril) s perindoprilem (viz bod 4.4).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4)

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den:

Pokud jsou ACE inhibitory podávány souběžně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může se projevit zvýšení antihypertenzního účinku. Souběžné podávání ACE inhibitorů a nesteroidních antiflogistik může způsobovat zvýšené riziko zhoršení renální funkce včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, zejména u pacientů, u kterých již byla renální funkce zhoršená. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování léčby, ale i v delším časovém horizontu při pokračování v léčbě.

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvýšené riziko angioedému z důvodu snížení aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) gliptinemem, u pacientů souběžně léčených inhibitory ACE.

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

Zlato:

U pacientů léčených injekčními přípravky zlata (natrium-aurothiomalát) souběžně s terapií inhibitory ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zrudnutí tváře, nevolnost, zvracení a hypotenzi).

V souvislosti s amlodipinem

Souběžné užívání, které se nedoporučuje:

Dantrolen (infuze): U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:

Inhibitory CYP3A4:

Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Klarithromycin:

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin souběžně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván souběžně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Induktory CYP3A4:

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Souběžné užívání, které je potřeba uvážit:

Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku zvyšují účinky na snížení krevního tlaku jiných léků s antihypertenzními vlastnostmi.

Takrolimus:

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při souběžném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin):

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní

zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin:

Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

Ostatní kombinace:

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

V souvislosti s přípravkem Tonarssa:

Souběžné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Baklofen. Potenciace antihypertenzního účinku. Je třeba sledovat krevní tlak a renální funkci a v případě nutnosti přizpůsobit dávku antihypertenzního léčivého přípravku.

Kombinace léčivých přípravků, které je potřeba předem důkladně zvážit:

- Antihypertenziva (jako jsou beta-blokátory) a vazodilatační léčiva. Souběžné užívání těchto přípravků může zvyšovat hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu.
- Souběžné užívání s glycerol-trinitrátem a ostatními nitráty či jinými vazodilatačními léčivy může dále snižovat krevní tlak a proto je nutné tuto kombinaci zvažovat se zvýšenou opatrností.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vlivem kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: může potencovat antihypertenzní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vezmeme-li v úvahu účinky jednotlivých složek v tomto kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení:

Přípravek Tonarssa se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonarssa je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Užívání přípravku Tonarssa během kojení se nedoporučuje.

Těhotenství:

V souvislosti s perindoprilem

Užívání inhibitorů ACE se nedoporučuje v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání inhibitorů ACE je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru (viz body 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické údaje ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud je pokračující léčba inhibitorem ACE nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní způsoby antihypertenzní léčby, které mají dobře ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Když je těhotenství diagnostikováno, má být léčba inhibitory ACE ihned ukončena, a je-li to vhodné, má se zavést alternativní léčba.

Expozice léčbě inhibitory ACE během druhého a třetího trimestru vyvolává u lidí fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud by expozice inhibitoru ACE nastala od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být pečlivě sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

V souvislosti s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v humánním těhotenství nebyla zjišťována.

Reprodukční studie u potkanů neukázaly žádnou toxicitu kromě opožděného data porodu a prodlouženého trvání porodu při dávkách 50x vyšších než jsou maximální doporučené humánní dávky.

Použití v těhotenství se doporučuje pouze, pokud neexistuje žádná bezpečnější alternativa, a pokud onemocnění samotné přináší vyšší riziko pro matku a plod.

Kojení:

V souvislosti s perindoprilem

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání léčivého přípravku Tonarssa během kojení, přípravek Tonarssa se nedoporučuje a jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe ověřenými bezpečnostními profily během kojení, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

V souvislosti s amlodipinem

Amlodipin je vylučován v malém množství do mateřského mléka. Relativní dětská dávka byla velmi přibližně stanovena na 4,2 % mateřské dávky (ve vztahu k hmotnosti). V několika omezených případech nebyla u kojeneho dítěte detekovatelná hladina amlodipinu v plazmě a v několika případech sledovaných kojenech dětí nebyly pozorovány nežádoucí účinky. Vzhledem k velmi omezeným údajům není podávání amlodipinu během kojení doporučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Tonarssa na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluhování stroje se má vzít v úvahu občasný výskyt závratě nebo únavy.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem podávanými samostatně jsou: edém, somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, poruchy zraku (včetně dipopie), tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, pruritus, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky uvedené odděleně a tříděné podle klasifikace MedDRA podle tělesných systémů a následující frekvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Při seskupení v rámci každé frekvence se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí jejich klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	-	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenií (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza nebo pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Změny nálad (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence (zejména na začátku léčby)	Časté	-
	Závrať (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	-
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Stavy zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
	Mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	Není známo	-
Poruchy oka	Poruchy vidění	Časté	Časté
	Diplopie	Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	-
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné

	Infarkt myokardu, případně sekundárně u pacientů s nadměrně vysokým rizikem hypotenze (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a axiální fibrilace)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zčervenání	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi)	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Časté
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Hyperplazie dásní	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha, nevolnost	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem, zácpa	Časté	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, cholestatická žloutenka	Velmi vzácné	-
	Hepatitida buď cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšené jaterní enzymy (většinou konzistentní s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Quinckeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Změna zbarvení kůže	Méně časté	-
	Zvýšené pocení	Méně časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté
	Exantém	Méně časté	-
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté*
	Vyrážka	Méně časté	Časté
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Otoky kloubů (otoky kotníků)	Časté	-
	Artralgie, myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-

Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, nokturie, zvýšená frekvence močení	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní edém	-	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	-
	Pyrexie	-	Méně časté*
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšení jaterních enzymů		Vzácné
	Zvýšení hladiny bilirubinu v séru	-	Vzácné
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v krevním séru	-	Méně časté*
	Pokles hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální	Pád	-	Méně časté*

*Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U lidí nejsou žádné informace o předávkování přípravkem Tonarssa.

V souvislosti s amlodipinem

Symptomy

Dostupná data ukazují, že velké předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a případně reflexní tachykardii. Byly hlášeny význačné a pravděpodobně dlouhodobé případy systémové hypotenze až do šoku s fatálním následkem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

Klinicky významná hypotenze následkem předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární péči včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, vyvážení dolních

končetin a pozornosti zaměřené na objem cirkulující tekutiny a diurézu.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku může pomoci některý vazokonstrikční prostředek s podmínkou, že jeho použití není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být výhodné pro reverzi účinků blokády kalciových kanálů.

V některých případech může mít význam výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků podání aktivního uhlí do 2 hod. po podání 10 mg amlodipinu snížilo absorpční rychlost amlodipinu.

Amlodipin nelze odstranit hemodialýzou.

Informace o předávkování perindoprilem u lidí jsou velmi omezená. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hypoventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závrať, úzkost a kašel. Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové pozice. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotensinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Terapie kardiostimulátorem je indikována při bradykardii rezistentní na léčbu. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB04.

Perindopril

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitor enzymu, který přeměňuje angiotensin I na angiotensin II (enzym přeměňující angiotensin ACE). Tento přeměňující enzym neboli kináza je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické reninové aktivity (inhibicí negativní zpětné vazby při uvolňování enzymu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kallikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku snížení krevního tlaku inhibitory ACE a je částečně odpovědný za jejich určité vedlejší účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE *in vitro*.

Farmakodynamické účinky

Hypertenze:

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze: mírná, středně závažná, závažná; bylo pozorováno snížení systolického i diastolického krevního tlaku vleže na zádech i ve stoje.

Perindopril snižuje periferní vaskulární rezistenci, čímž způsobuje snížení krevního tlaku. Následkem toho vzrůstá periferní krevní průtok bez ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Renální krevní průtok obvykle stoupá, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) zůstává obvykle nezměněná. Antihypertenzní aktivita je maximální mezi 4 a 6 hod. po podání jedné dávky a přetrvává po dobu alespoň 24 hod.; účinky v čase minimální účinnosti dosahují zhruba 87 až 100 % hodnot v čase maximální účinnosti.

Pokles krevního tlaku nastává rychle. U pacientů vykazujících odpověď se normalizace dosahuje během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Přerušeni léčby nevede k žádnému rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí bylo zjištěno, že perindopril vykazuje vazodilatační vlastnosti. Zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS):

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrovaná klinická studie probíhající po dobu 4 let. Dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších než 18 let bylo randomizováno do skupin 8 mg perindopril tert-butylaminu (ekvivalentní 10 mg erbuminové soli perindoprilu (n=6110)) nebo placebo (n=6108). Studovaná byla populace pacientů, kteří měli prokázanou ICHS bez výskytu klinických známek srdečního selhání. 90 % pacientů mělo v minulosti infarkt myokardu nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studijní medikaci navíc ke standardní terapii, která zahrnovala antiagregancia, hypolipidemika a beta-blokátory.

Hlavním kritériem účinnosti (primární endpoint) byl kombinovaný cíl (endpoint) zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba 8 mg perindopril tert-butylaminu (ekvivalentní 10 mg erbuminové soli perindoprilu) jednou denně vedla k významnému absolutnímu snížení primárního endpointu o 1,9 % (snížení relativního rizika 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo ve srovnání s placebem pozorováno absolutní snížení primárního endpointu o 2,2 %, což odpovídalo RRR 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipin je blokátorem kalciových kanálů, který inhibuje vstup vápenatých iontů do myokardu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cév. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vede k ústupu anginózních potíží, nebyl plně vysvětlen, je ale známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického

zatížení myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly a tím snižuje celkovou periferní rezistenci (dotížení), proti kterému srdce pracuje. Toto snížení srdeční zátěže snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.
2. Mechanismus působení amlodipinu pravděpodobně též zahrnuje dilataci hlavních koronárních arterií a koronárních arteriol. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku k srdečnímu svalu u pacientů se záchvaty Prinzmetalovy anginy. U pacientů s hypertenzí poskytuje podávání jednou denně klinicky významná snížení krevního tlaku (vleže na zádech i ve stoje) po celých 24 hodin.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s anginou pectoris podávání amlodipinu jednou denně zvyšuje celkovou toleranci fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku deprese ST segmentu 1 mm. Amlodipin snižuje frekvenci záchvatů anginy a spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a studie námahové testy v rámci kontrolovaných klinických studií u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA II-IV prokázaly, že amlodipin nepůsobil žádné zhoršení klinického stavu: negativně neovlivnil ani toleranci tělesné námahy, ani ejekční frakci levé komory a nevyvolal ani žádné jiné negativní klinické známky a symptomy.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená pro hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III až IV léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE ověřila, že amlodipin nepůsobil žádné zvýšení rizika úmrtí nebo kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.

V následném sledování dlouhodobé placebem kontrolované studie (PRAISE 2) u pacientů se srdečním selháním NYHA třídy III a IV bez klinických symptomů nebo objektivních nálezů svědčících pro základní ischemické onemocnění, kteří užívali stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalis a diuretika, nevykazoval amlodipin žádný účinek na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci souviselo podávání amlodipinu se vzrůstem hlášeného plicního edému, i když nebyl žádný významný rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce perindoprilu a amlodipinu obsažených v léčivém přípravku Tonarssa se signifikantně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu v tabletách obsahujících jednotlivé složky.

Perindopril

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximální koncentrace dosahuje během 1 hod. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3–4 hodiny po podání.

Konzumace potravy snižuje konverzi na perindoprilát a tím i biologickou dostupnost, proto je třeba perindopril arginin podávat perorálně ve formě jedné dávky, ráno před jídlem.

Linearita/nelinearita

Mezi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou koncentrací byla prokázána lineární závislost.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu je zhruba 0,2 litrů/kg. Vazba perindoprilátu na bílkoviny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotensin-konvertující enzym, je ale závislá na jeho koncentraci. Perindoprilát je vylučován močí, terminální poločas volné frakce je zhruba 17 hodin, proto k dosažení rovnovážného stavu dochází během 4 dnů.

Eliminace

Eliminace perindoprilátu je snižena u starších osob a rovněž u pacientů se srdečním či renálním selháním (viz bod 4.2). Běžné lékařské sledování proto bude zahrnovat i pravidelné monitorování kreatininu a draslíku.

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

Porucha funkce jater

Kinetika perindoprilu je u pacientů s cirhózou modifikovaná: jaterní clearance prvotní mateřské molekuly se snižuje o polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu ale sníženo není, proto úprava dávkování tudíž není nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Amlodipin

Absorpce

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6 až 12 hod. po podání. Absolutní biologická dostupnost amlodipinu se pohybuje mezi 64 a 80 %.

Distribuce

Distribuční objem je zhruba 21 litrů/kg. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna jídlem. Studie *in vitro* ukázaly, že zhruba 97,5 % amlodipinu v oběhu je vázáno na plazmatické proteiny.

Eliminace

Terminální poločas eliminace amlodipinu je zhruba 35 až 50 hod. a je konzistentní s podáváním jednou denně. Amlodipin je intenzivně metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. Zhruba 60 % podané dávky se vylučuje močí, 10 % ve formě nezměněného amlodipinu.

Starší osoby

Doba dosažení maximální plazmatické koncentrace amlodipinu je u starších i mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se u starších nemocných snižuje, proto u těchto osob dochází ke vzestupu AUC a eliminačního poločasu. Doporučený režim dávkování pro starší osoby je stejný, avšak zvyšování dávek se má provádět s opatrností.

Porucha funkce ledvin

Viz bod 4.2.

Porucha funkce jater

Podobně jako je tomu u všech antagonistů vápníku, poločas amlodipinu se u pacientů se zhoršenou funkcí jater prodlužuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) je cílovým orgánem ledvina s reverzibilním poškozením.

Ve studiích *in vitro* nebo *in vivo* nebyla pozorována žádná mutagenita.

Studie reprodukční toxicity (potkani, myši, králíci a opice) nevykazovaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. Avšak u inhibitorů ACE jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. V dlouhodobých studiích u potkanů a myši nebyla pozorována žádná karcinogenita.

Amlodipin

Toxikologické studie u zvířat neukázaly žádná specifická rizika pro lidi z hlediska bezpečnosti farmakologie, genotoxicity, karcinogenity, fertility a toxicity po opakovaných dávkách. Studie reprodukční toxicity u potkanů ukázaly prodloužení trvání březosti a vzrůst perinatální a postnatální mortality.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhlíčan sodný
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC-Al): 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 nebo 100 tablet v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tonarssa 4 mg/5 mg: 58/438/11-C
Tonarssa 4 mg/10 mg: 58/439/11-C
Tonarssa 8 mg/5 mg: 58/440/11-C
Tonarssa 8 mg/10 mg: 58/441/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 7. 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 7. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).