

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety  
Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety  
Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety  
Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety  
Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg.

#### Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg.

#### Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg.

#### Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg.

#### Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety: Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o délce 9 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety: Bílé až téměř bílé, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami o průměru 7 mm.

Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety: Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o délce 12 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami o průměru 9 mm.

Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně se zkosenými hranami o průměru 9 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými souběžně v téže dávce.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tato fixní kombinace dávek není vhodná k zahajovací léčbě.

Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně.

Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně.

*Pacienti s poruchou 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.

Léčba přípravkem Tonanda je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ( $Cl_{cr}$ ) pod 30 ml/min).

Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u pacientů s těžkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min).

Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu  $Cl_{cr} \geq 60$  ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek.

Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Amlodipin není dialyzovatelný.

*Pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)*

U těžké poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

Dávkovací režim u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebyl stanoven. Proto je třeba přípravek Tonanda podávat s opatrností.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Jedna tableta denně jako jednotlivá dávka, užívaná nejlépe ráno a před jídlem.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterékoli jiné sulfonamidy, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE (viz bod 4.4)
- Hereditární nebo idiopatický angioedém
- Těžká hypotenze
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min)

#### Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

- Síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min)
- Jaterní encefalopatie
- Těžká porucha funkce jater
- Hypokalemie
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Souběžné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Tonanda nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Mimosložná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí užívat u:

- dialyzovaných pacientů,
- pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### *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 takovýmto pacientům, doporučuje se periodické sledování bílých krvinek a pacienti mají být poučeni o nutnosti hlásit každou známku infekce (např. bolest v krku, horečka) (viz body 4.5 a 4.8).

##### *Hypersenzitivita/angioedém*

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby 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 perindoprilu 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 fatální. Pokud je pravděpodobnost, že postižení jazyka, hlasivkové štěrby nebo hrtanu způsobí obstrukci dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení odpovídající léčby, která má zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest.

U pacientů černošské populace, kteří užívali ACE inhibitory, byla v porovnání s jinou než černošskou populací hlášena vyšší incidence angioedému.

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 nauzeou 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.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného

rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s NEP inhibitory (např. racekadotrilem), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) 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 gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace*

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u alergiků léčených desenzibilizační léčbou a nemají být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba inhibitorem ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou.

#### *Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL*

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

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69<sup>®</sup>) a souběžně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### *Primární hyperaldosteronismus*

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

#### *Kalium šetřící léky, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík*

Kombinace perindoprilu a kalium šetřících léků, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Hepatální encefalopatie*

Indapamid: v případě poruchy funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. V takovém případě je třeba podávání diuretik okamžitě přerušit.

#### *Fotosenzitivita*

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovné zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

#### *Těhotenství a kojení*

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitorem ACE považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzivní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6), je-li to potřeba.

#### *Porucha funkce ledvin*

Léčba je kontraindikována v případech těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu

< 30 ml/min).

Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min).

U některých hypertenzních pacientů bez zjevné již existující renální léze a u kterých krevní testy prokázaly funkční renální nedostatečnost, musí být léčba zastavena a je možné ji obnovit v nižší dávce nebo jen s jednou složkou.

U těchto pacientů má lékařské sledování zahrnovat časté monitorování draslíku a kreatininu, a to po dvou týdnech léčby, a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby.

Renální selhání bylo zaznamenáno zejména u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo existujícím renálním selháním včetně stenózy renální arterie.

Lék není obvykle doporučován v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo u jedné funkční ledviny.

Thiazidová a příbuzná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud jsou renální funkce normální nebo lehce snížené (plazmatické hladiny kreatininu u dospělých nižší než 25 mg/l, tj. 220 μmol/l). U starších pacientů musí být hladina kreatininu upravena vzhledem k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví, podle Cockcroftova vzorce:

$$cl_{cr} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatininu}$$

s tím že:                      věk je vyjádřen v letech  
                                     tělesná hmotnost v kg  
                                     plazmatická hladina kreatininu v mikromol/l

Tento vzorec je vhodný pro starší muže a pro ženy musí být upraven vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolemie, která je důsledkem ztráty vody a sodíku vyvolané diuretikem na počátku léčby, je příčinou snížení glomerulární filtrace. To může vést ke zvýšení hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná renální nedostatečnost nemá u pacientů s normálními renálními funkcemi žádné následky, ale může zhoršit stávající poruchu funkce ledvin.

U těchto pacientů zahrnují následné lékařské kontroly časté monitorování draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během stabilizovaného období.

#### *Hypotenze a pokles objemu tekutin a elektrolytů*

Riziko náhlé hypotenze v přítomnosti predispozice poklesu hladin sodíku (zejména u pacientů, u kterých krevní tlak byl na počátku nízký, v případech renální arteriální stenózy, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémem a ascitem). Blokování systému renin-angiotensin-aldosteron může proto způsobit, zejména v době prvního podání a během prvních dvou týdnů léčby, náhlé snížení krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu, ukazující na funkční renální nedostatečnost. Sporadicky může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli vzácně a s různou dobou nástupu.

Proto je třeba provést systematické testování klinických známek poklesu objemu tekutin a elektrolytů, které se může vyskytnout s přechodnou epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů je třeba pravidelně monitorovat plazmatické elektrolyty.

Výrazná hypotenze může vyžadovat implementaci intravenózní infuze izotonického roztoku chloridu sodného.

Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého krevního objemu a krevního tlaku, může být léčba obnovena se sníženou dávkou anebo jen s jednou složkou.

#### *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.

### *Renovaskulární hypertenze*

Léčba renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Nicméně ACE inhibitory mohou být prospěšné u pacientů s přítomnou renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo když takový chirurgický zákrok není možný.

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko těžké 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. Jestliže je přípravek Tonanda předepsán u pacientů se známou stenózou renální arterie nebo jejím podezření, léčba má být zahájena v nemocnici nízkou dávkou a mají být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální nedostatečnost, která byla reverzibilní po ukončení léčby.

#### Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Léčba silami 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg není vhodná u pacientů se známou nebo suspektní stenózou renální tepny, protože léčba má být zahájena v nemocnici nižší dávkou, než 8 mg/5 mg/2,5 mg nebo 8 mg/10 mg/2,5 mg.

### *Pacienti se známou aterosklerózou*

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární nedostatečností, a léčbu zahájit v nízkých dávkách.

### *Srdeční selhání*

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Léčba beta-blokátory u hypertenzních pacientů se srdeční nedostatečností nesmí být ukončena: ACE inhibitor má být přidán k beta-blokátoru.

Při dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byla incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být užívány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

### *Stenóza aortální a mitrální chlopně / hypertrofická kardiomyopatie*

Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory s opatrností.

### *Diabetici*

U pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní sklon ke zvýšeným hladinám draslíku), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou zahajovací dávkou.

U diabetických pacientů léčených předtím perorálními antidiabetiky nebo insulinem musí být hladiny glykemie pečlivě monitorovány, zejména během prvního měsíce léčby inhibitorem ACE (viz bod 4.5).

### *Kašel*

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen suchý kašel. Tento kašel je přetrvávající a ustupuje po přerušení léčby. V případě tohoto symptomu je třeba uvažovat o iatrogenní etiologii. Pokud je přesto upřednostňováno předepsání ACE inhibitoru, je možné zvážit pokračování léčby.

### *Operace / anestezie*

Inhibitory ACE mohou způsobovat hypotenzi v případě anestezie, zejména když má podávaná anestetická látka hypotenzní potenciál.

Proto se, pokud je to možné, doporučuje léčbu inhibitory ACE s dlouhodobým účinkem, jako je perindopril, vysadit jeden den před chirurgickým zákrokem.

### *Porucha funkce jater*

Vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu nebyl pochopen. Pacienti užívající inhibitory ACE, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat inhibitor ACE a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

U nemocných s poruchou funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu vyvolat jaterní encefalopatii. Při jejím výskytu je nutné podávání diuretika okamžitě přerušit.

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater zvýšeny; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba dávku amlodipinu zahajovat na dolní hranici dávkovacího rozmezí a zahajovat i zvyšovat dávku s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je potřebné pomalu titrovat dávku a pacienta pečlivě monitorovat.

### *Rovnováha vody a elektrolytů*

#### *Hladiny sodíku*

Musí se testovat před zahájením léčby a potom v pravidelných intervalech. Jakákoli diuretická léčba může způsobit hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Snížení hladin sodíku může být zpočátku asymptomatické, a proto je nezbytné pravidelné testování. U starších pacientů a u nemocných s cirhózou jater má být testování ještě častější (viz body 4.8 a 4.9).

Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Souběžná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

#### *Hyperkalemie*

U některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v krevním séru. 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 renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, hypoaldosteronismus, přidružené patologické stavy, zejména dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a souběžné užívání diuretik šetřících draslík (např. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku; nebo užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisti aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus). Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad soli 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. Pokud se souběžné užívání kterékoli z výše uvedených látek považuje za nutné, má být podávána s opatrností a za pravidelné monitorace sérového draslíku. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

#### *Hypokalemie*

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, tj. u starších a/nebo podvyživených osob, bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají souběžně více léků, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, pacientů s ICHS a pacientů se srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým intervalem QT jsou též rizikováni, bez ohledu na to, jestli je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji těžkých poruch rytmu, zvláště torsade de pointes, které mohou být fatální.

U všech uvedených případů je nutné časté sledování plazmatických hladin draslíku. První měření

plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby. Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

#### *Plazmatické hladiny hořčíku*

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

#### *Hladiny vápníku*

Thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediodagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

#### *Kyselina močová*

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

#### *Lithium*

Souběžné použití s lithiem se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Sportovci*

Sportovci mají vzít v úvahu, že tento přípravek obsahuje léčivou látku (indapamid), která může způsobit pozitivní reakci na dopingové testy.

#### *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem*

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

#### *Etnické rozdíly*

Stejně, jako u jiných inhibitorů ACE, může být i perindopril méně účinný při snižování krevního tlaku u osob černošského původu než u jiných etnik, pravděpodobně vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u populace hypertoniků černošského původu.

#### *Starší pacienti*

Před zahájením léčby se mají testovat renální funkce a hladiny draslíku.

Zahajovací dávka je následně upravena podle odpovědi krevního tlaku, zejména v případech poklesu objemu tekutin a elektrolytů, aby se vyhnulo náhlému nástupu hypotenze, a je třeba zvyšovat opatrně dávky (viz body 5.2).

#### *Pediatriká populace*

Účinnost a tolerance přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

#### Sodík

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**



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 zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba sakubitrilem/valsartanem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

#### Léky vyvolávající hyperkalemii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě přípravkem Tonanda objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika, (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Tonanda s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

#### Souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

##### *Aliskiren*

U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko 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 těžkých anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### Souběžné užívání se nedoporučuje

##### *Aliskiren*

U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

#### Souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotensinu

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotensinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Dvojitá blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotensinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).

##### *Estramustin*

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

### *Lithium*

Při souběžném podávání lithia s ACE inhibitory bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).

### *Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), soli draslíku*

Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky není doporučena (viz bod 4.4). Pokud je přesto souběžné použití indikováno, mají být užívány s opatrností a s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost“.

### Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost

#### *Baklofen*

Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledovat krevní tlak a funkci ledvin, a pokud je třeba upravit dávku antihypertenziva.

#### *Nesteroidní protizánětlivé přípravky NSAID (včetně dávek kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ 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 zeslabení antihypertenzního účinku. Souběžné podávání ACE inhibitorů a NSAID 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 osob. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování léčby a pravidelně v průběhu léčby.

#### *Antidiabetika (insulin, perorální antidiabetika)*

Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukosy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### *Kalium nešetřící diuretika*

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

*U arteriální hypertenze*, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, má být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitorem ACE, v takovém případě může být léčba kalium nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo má být léčba inhibitorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

*U diuretiky léčeného kongestivního srdečního selhání*, léčba inhibitorem ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukcí dávky současně podávaného kalium nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem ACE.

#### *Kalium šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)*

S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

V léčbě srdečního selhání třídy II- IV (NYHA) s ejekční frakcí  $<40\%$ , a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci. Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a renální selhání. Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

### *Léky vyvolávající torsade de pointes*

Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid užíván s opatrností ve spojení s léčivými přípravky, které vyvolávají *torsade de pointes*, jako jsou: antiarytmika třídy IA (chinidin, hydrochinidin, disopyramid); antiarytmika třídy III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); některá neuroleptika (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin); benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid); butyrofenony (droperidol, haloperidol); jiná neuroleptika (pimozid); ostatní látky jako je bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin. Prevence nízkých hladin draslíku a v případě potřeby korekce: monitorování QT intervalu.

### *Jiná léčiva vyvolávající hypokalemii (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa)*

Zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je zapotřebí při léčbě srdečními glykosidy. Mají se používat nestimulační laxativa.

### *Digitalisované přípravky*

Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

*Alopurinol*: Současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

### *Kombinace vyžadující určitou opatrnost*

*Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)*: Při kombinaci se může rozvinout hypokalemie nebo hyperkalemie zejména u diabetiků a pacientů s renálním selháním. Je nutné sledování plazmatické hladiny draslíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

### *Metformin*

Zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možnou poruchou funkce ledvin v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u žen.

### *Jodované kontrastní látky*

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.

### *Vápník (soli)*

Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.

### *Cyklosporin*

Riziko zvýšených hladin kreatininu díky indapamidu bez změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.

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.

### *Inhibitory CYP3A4*

Souběžné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů.

Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky.

#### *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.

#### *mTOR inhibitory (Mechanistic Target of Rapamycin) (např. sirolimus, temsirolimus a everolimus)*

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

mTOR inhibitory jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorům.

#### *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.

#### *Grapefruitová šťáva*

Užívání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

#### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byla po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje souběžné podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

#### *Takrolimus*

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. 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.

#### *Simvastatin*

Společné podání mnohonásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% nárůstu v expozici simvastatinu ve srovnání se simvastatinem podávaným samostatně. Omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

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

#### *Antihypertenziva a vazodilatancia*

Souběžné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.

#### *Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika*

Zvýšení antihypertenzivního účinku a rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

#### *Kortikosteroidy (systémové podání), tetrakosaktid*

Snížení antihypertenzivního účinku (retence soli a vody vyvolaná kortikosteroidy).

#### *Jiná antihypertenziva*

Použití jiných antihypertenziv s přípravkem Tonanda může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.

#### *Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid*

Souběžné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).

#### *Anestetika*

Inhibitory ACE mohou zesílit hypotenzivní působení některých anestetik (viz bod 4.4).

#### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.

#### *Zlato*

Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a souběžně ACE inhibitorem včetně perindoprilu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru 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 těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické údaje ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou průkazné; 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 ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství.

Když je diagnostikováno těhotenství, musí být léčba inhibitory ACE ihned ukončena, a je-li to vhodné, má se zavést alternativní léčba.

Expozice léčbě inhibitorem 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 funkce ledvin a lebky. Kojenci matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### *V souvislosti s indapamidem*

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plasmy a uteroplacentární krevní perfúzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Mimoto byly zaznamenány vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců po vystavení působení thiazidů krátce před termínem porodu.

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

### Kojení

Přípravek Tonanda se nedoporučuje během kojení. Je třeba zvážit důležitost této léčby pro matku a učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit přípravek Tonanda.

#### *V souvislosti s perindoprilem*

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, není perindopril doporučován a je preferována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem během kojení, zejména co se týče kojení novorozenců a nedonošených dětí.

#### *V souvislosti s indapamidem*

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může nastat hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidu, hypokalemie a jádrový ikterus. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která jsou během kojení spojena se snížením nebo dokonce s potlačením kojení. Indapamid se nedoporučuje během kojení.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / ukončit kojení, či pokračovat v léčbě / ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

### Fertilita

#### *V souvislosti s perindoprilem a indapamidem*

Perindopril a indapamid nemají vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### a. Souhrn bezpečnostního profilu

Podávání perindoprilu inhibuje osu renin-angiotensin-aldosteron a má tendenci snižovat ztráty draslíku způsobené indapamidem.

Dvě procenta pacientů léčených 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu zaznamenala hypokalemii (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Čtyři procenta pacientů léčených 4 mg perindoprilu/1,25 mg indapamidu zaznamenala hypokalemii (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Šest procent pacientů léčených 8 mg perindoprilu/2,5 mg indapamidu zaznamenalo hypokalemii (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závrať, bolest hlavy, parestézie, dysgeuzie, porucha vidění, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulárním vyrážkám.
- s amlodipinem: somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, návaly horka, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, otok a únava.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné na základě údajů z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravků na trh jsou zařazeny pod následující frekvence výskytu:

- 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)

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
<i>Infekce a infestace</i>	Rinitida	Velmi vzácné	-	Méně časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Eozinofilie	Méně časté*	-	-
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Aplastická anémie	-	Velmi vzácné	-
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-	-
	Leukopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Anémie (viz bod 4.4) byla pozorována u inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin za určitých okolností (pacienti po transplantaci ledvin, hemodialyzovaní pacienti).	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita (reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)	-	Časté	Velmi vzácné
<i>Endokrinní poruchy</i>	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-	-
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*	-	-
	Hyperkalemie vratná po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté	-
	Hyperkalcemie	Vzácné	Vzácné	-
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	Není známo	Časté	-
	Hypochloremie	-	Vzácné	-
	Hypomagnezemie	-	Vzácné	-
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Insomnie	-	-	Méně časté
	Změny nálady	Méně časté	-	Méně časté
	Deprese	Méně časté	-	Méně časté

	Poruchy spánku	Méně časté	-	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-	Vzácné
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrať	Časté	-	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné	Časté
	Třes	-	-	Méně časté
	Hypoestezie	-	-	Méně časté
	Parestezie	Časté	Vzácné	Méně časté
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné
	Periferní neuropatie	-	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	-	-	Není známo
	Dysgeuzie	Časté	-	Méně časté
	Somnolence	Méně časté*	-	Časté
	Synkopa	Méně časté*	Není známo	Méně časté
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo	-
<i>Poruchy oka</i>	Postižení zraku	Časté	Není známo	Časté
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo	-
	Rozmazané vidění	-	Není známo	-
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo	-
	Choroidální efuze	-	Není známo	-
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Vertigo	Časté	Vzácné	-
	Tinitus	Časté	-	Méně časté
<i>Srdeční poruchy</i>	Palpitace	Méně časté*	-	Časté
	Tachykardie	Méně časté*	-	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Méně časté
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné
	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-
<i>Cévní poruchy</i>	Zčervenání	Vzácné	-	Časté
	Hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Vaskulitida	Méně časté*	-	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	Není známo	-	-
<i>Respirační, hrudní</i>	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-	Méně časté



<i>a mediastinální poruchy</i>	Dyspnoe	Časté	-	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté	-	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-	-
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Bolest břicha	Časté	-	Časté
	Zácpa	Časté	Vzácné	Časté
	Průjem	Časté	-	Časté
	Dyspepsie	Časté	-	Časté
	Změny ve vyprazdňování stolice	-	-	Časté
	Nauzea	Časté	Vzácné	Časté
	Zvracení	Časté	Méně časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Časté	Časté	Méně časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné
	Anorexie	Časté	Časté	-
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné
	<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
Žloutenka		-	-	Velmi vzácné
Abnormální hepatální funkce		-	Velmi vzácné	-
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Quinckeho edém	-	-	Velmi vzácné
	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Pruritus	Časté	-	Méně časté
	Vyrážka	Časté	-	Méně časté
	Makulopapulární vyrážka	-	Časté	-
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Exantém	-	-	Méně časté
	Alopecie	-	-	Méně časté
	Purpura	-	Méně časté	Méně časté
	Změna zbarvení kůže	-	-	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	-	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté*	Není známo (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Pemfigoid	Méně časté*	-	-
	Zhoršení psoriázy	Vzácné	-	-
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné	Není známo
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a</i>	Svalové křeče	Časté	Není známo	Časté
	Otok kotníku	-	-	Časté

<i>pojivové tkáně</i>	Možnost zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses	Méně časté	Méně časté	-
	Artralgie	Méně časté*	-	Méně časté
	Myalgie	Méně časté*	-	Méně časté
	Svalová slabost	-	Není známo	-
	Rhabdomyolýza	-	Není známo	-
	Bolest zad	-	-	Méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Porucha funkce ledvin	Méně časté	-	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné	-
	Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení	-	-	Méně časté
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-	-
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	-	-	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Edém	-	-	Velmi časté
	Astenie	Časté	-	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-	Méně časté
	Bolest	-	-	Méně časté
	Malátnost	Méně časté*	-	Méně časté
	Periferní edém	Méně časté*	-	Velmi časté
	Pyrexie	Méně časté*	-	-
	Únava	-	Vzácné	Časté
<i>Vyšetření</i>	Zvýšení hladiny urey v krvi	Méně časté*	-	-
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*	-	-
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné	-	-
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů	Vzácné	Není známo	Velmi vzácné**
	Snížené hladiny sodíku s hypovolemií způsobující dehydrataci a ortostatickou hypotenzi.	Není známo	Není známo	-
	Snížení hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Zvýšená hladina glukosy v krvi	-	Není známo	Velmi vzácné
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo	-
	EKG: prodloužený interval QT (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-
	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	-	-	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Pád	Méně časté*	-	-

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

**\*\*většinou konzistentní s cholestázou**

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

Amlodipin: byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidových syndromů.

#### 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**

### Kombinace perindopril/indapamid

#### Symptomy

Nejpravděpodobnější nežádoucí účinek v případě předávkování je hypotenze a popřípadě reflexní tachykardie, někdy spojené s nauzeou, zvracením, křečemi, závratí, ospalostí, duševní zmateností, oligurií, která může vést k anurii (vzhledem k hypovolemii). Mohou se vyskytnout poruchy rovnováhy soli a tekutin (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku).

#### Léčebná opatření

První léčebná opatření jsou rychlá eliminace požitého přípravku/přípravků žaludečním výplachem a/nebo podání aktivního uhlí, poté obnova rovnováhy tekutin a elektrolytů ve specializovaném centru dokud se stav nenavrátil k normálu.

Pokud se vyskytne výrazná hypotenze, je možné ji léčit položením pacienta do vodorovné polohy s hlavou níže. Pokud je to nutné, může být podána intravenózní infuze izotonického roztoku chloridu sodného nebo se použije jiná metoda expanze objemu.

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, může být dialyzován. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza nemá při předávkování větší význam.

#### Amlodipin

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinu u lidí jsou omezené.

#### Symptomy

Dostupné údaje ukazují, že silné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

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.

#### Léčebná opatření

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza pravděpodobně nemá při předávkování význam.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory, jiné kombinace, ATC kód: C09BX01

Přípravek Tonanda je kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu perindopril-erbuminu, sulfonamidového diuretika indapamidu a kalciového antagonisty amlodipinu. Jeho farmakologické vlastnosti jsou odvozeny od jednotlivých složek samostatně, navíc k těm, které vyplývají z aditivního synergického účinku tří přípravků v kombinaci.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

##### *Perindopril*

Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který přeměňuje angiotensin I na angiotensin II, vazokonstrikční látku; navíc enzym stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin a stimuluje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid.

To má za následek:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se také projevuje u pacientů s nízkou nebo normální koncentrací reninu.

Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou neaktivní.

Perindopril snižuje práci srdce:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsobený změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

### ***Indapamid***

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidové skupině diuretik. Indapamid působí inhibicí zpětné absorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzivní účinek.

### ***Amlodipin***

Amlodipin je kalciový antagonist a inhibuje transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, ale je určen těmito dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Snížení dotížení vede ke snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol. Důsledkem této dilatace je zlepšená dodávka kyslíku k myokardu u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris.

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak (vleže i vstoje) po celých 24 hodin.

U nemocných s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1mm depresí úseku ST. Amlodipin snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu nitroglycerinu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací a podávání je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

### **Klinická účinnost a bezpečnost**

#### ***Perindopril***

Perindopril je účinný ve všech stádiích hypertenze: lehké, středně těžké i těžké. Vede ke snížení systolického a diastolického arteriálního krevního tlaku v poloze vleže i vstoje.

Maximální antihypertenzní účinek nastupuje za 4 až 6 hodin po požití jednorázové dávky a trvá nejméně po dobu 24 hodin.

Reziduální blokáda angiotensin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká, pohybuje se kolem 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k normalizaci krevního tlaku po jednom měsíci léčby bez následné tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

V případě potřeby přidáním thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

#### ***Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií***

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných 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 inhibitorem 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.

### ***Indapamid***

Indapamid v monoterapii má antihypertenzní účinek, který přetrvává 24 hodin. Tento účinek se projevuje v dávkách, ve kterých jsou diuretické vlastnosti minimální.

Jeho antihypertenzní účinek je proporcionální ke zlepšení arteriální compliance a snížení celkové a arteriální periferní vaskulární rezistence.

Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

Když je dávka thiazidového diuretika a thiazidu příbuzného diuretika překročena, antihypertenzní účinek dosahuje vrcholu, zatímco nežádoucí účinky se dále zvyšují. Jestliže je léčba neefektivní, dávka se nesmí zvyšovat.

Navíc bylo prokázáno, že krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě indapamid u hypertenzních pacientů:

- nemá účinek na lipidový metabolismus: triacylglyceroly, LDL cholesterol a HDL cholesterol,
- nemá účinek na metabolismus sacharidů, ani u diabetických pacientů.

### ***Amlodipin***

Klinická studie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) byla vedena pro porovnání léčby novějšími léky (amlodipin nebo inhibitor ACE jako první volba) a thiazidovými diuretiky u lehké a středně těžké hypertenze. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v kardiovaskulárních závěrech mezi léčbou založenou na amlodipinu a na thiazidových diureticích.

### ***Perindopril/indapamid***

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje perindopril/indapamid na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje. Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfylyaxe; ukončení léčby neprovází rebound fenomén. V klinických studiích vedlo souběžné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index hmotnosti levé komory (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $> 100 \text{ g/m}^2$  u žen) randomizováni buď na perindopril erbumin 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril erbumin 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg).

Na konci léčby se LVMI snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ), než u skupiny užívající enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5; -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen u vyšších dávek perindoprilu/indapamidu.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl

-5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7),  $p < 0,0001$ ) pro systolický krevní tlak a -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9),  $p = 0,0004$ ) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

### Pediatrická populace

#### ***Perindopril/indapamid***

Údaje o použití perindoprilu/indapamidu u dětí nejsou k dispozici.

#### ***Amlodipin***

Celkem 268 dětí ve věku 6–17 let s predominantní sekundární hypertenzí bylo sledováno ve studii, ve které byla podávána dávka 2,5 mg a 5,0 mg amlodipinu oproti placebo. Výsledky ukázaly, že obě dávky snižují systolický krevní tlak signifikantně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, dospívání a celkový vývoj nebyly sledovány. Dlouhodobá účinnost amlodipinu při léčbě v dětství ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti také nebyla stanovena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Perindopril***

#### *Absorpce*

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### *Distribuce*

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotensin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

#### *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 až 4 hodiny po podání.

#### *Eliminace*

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

#### *Linearita/nelinearita*

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a vystavení plazmě.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

#### *Porucha funkce ledvin*

Doporučuje se úprava dávky u poruchy funkce ledvin v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu).

#### *V případě dialýzy*

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

### *U pacientů s cirhózou*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

## **Indapamid**

### *Absorpce*

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je u lidí dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

### *Distribuce*

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

### *Biotransformace/eliminace*

Poločas eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované nevede ke kumulaci. Vylučování probíhá zejména močí (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

## **Amlodipin**

### *Absorpce, distribuce*

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna jídlem. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

### *Biotransformace/eliminace*

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin a je konzistentní s podáváním jednou denně.

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity. Zhruba 60 % podané dávky se vylučuje močí, 10 % ve formě nezměněného amlodipinu.

### *Starší pacienti*

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

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se farmakokinetika indapamidu nemění.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

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

### *Pediatrická populace*

Populační pediatrická klinická studie byla vedena u 74 hypertenzních dětí ve věku 12 měsíců až 17 let



(34 pacientů ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), kteří dostávali amlodipin v dávce mezi 1,25 mg až 20 mg jednou nebo dvakrát denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 let byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5 respektive 27, 4 l/hod. u chlapců a 16,4 respektive 21,3 l/hod. u dívek. Mezi jednotlivci byla v expozici pozorována velká proměnlivost. Údaje hlášené u dětí do 6 let jsou omezené.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Perindopril*

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

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

Studie reprodukční toxicity (potkani, myši, králíci a opice) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu jako skupiny se však 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 na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

#### *Indapamid*

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40- až 8000násobky terapeutické dávky) ukázaly zhoršení diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy během studií akutní toxicity s indapamidem podávaným intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Indapamid byl kontrolován ohledně mutagenních a karcinogenních vlastností s negativním výsledkem.

#### *Perindopril/indapamid*

Perindopril a indapamid v kombinaci má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání se samotným perindoprilem).

Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky. Reprodukční toxikologické studie neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebyla narušena.

#### *Amlodipin*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztahované na mg/m<sup>2</sup>). V další studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně tak i snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den neukázaly známky kancerogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná\* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztahované na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s léčbou.

\*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hexahydrát chloridu vápenatého  
Předbobtnalý škrob (Typ 1500)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Hydrogenuhličitan sodný  
Hydrát koloidního oxidu křemičitého  
Magnesium-stearát (E 470b)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety  
Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety  
Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety  
Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety  
3 roky

Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety  
2 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 a 90 tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: 58/346/14-C  
Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: 58/347/14-C  
Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: 58/348/14-C  
Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: 58/349/14-C  
Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: 58/350/14-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 9. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 12. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2022

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