

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Tonarssa 5,7 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2,85 mg, (odpovídající perindoprilum 2,38 mg) a amlodipinum 2,5 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa 5,7 mg/5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 5,7 mg, (odpovídající perindoprilum 4,76 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, lehce bikonvexní tablety se zkosenými okraji. Průměr: 5,5 mm.

Tonarssa 5,7 mg/5 mg tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, lehce bikonvexní tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně. Průměr: 7 mm. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tonarssa je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Perorální podání

Přípravek Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg je určen jako léčba první linie u pacientů s arteriální hypertenzí. Doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa je 2,85 mg/2,5 mg jednou denně.

Nejméně po čtyřech týdnech léčby může být dávka zvýšena na 5,7 mg/5 mg jednou denně u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba přípravkem Tonarssa kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg obden. U pacientů, u nichž není krevní tlak adekvátně kontrolován, je možno dávku přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg užívat jednou denně. V případě potřeby je možno zvýšit dávku u nedostatečně kontrolovaných pacientů. Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.4 a 5.2).

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

Při preskripci přípravku Tonarssa pacientům s těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost.

Starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

Účinnost a bezpečnost přípravku Tonarssa byla prokázána u starších pacientů. Opatrnosti je třeba při zahájení léčby s ohledem na renální funkce.

Po zahájení léčby je třeba sledovat funkci ledvin před zvýšením dávky, zejména u pacientů starších 75 let. Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tonarssa u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tableta přípravku Tonarssa se podává jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, ACE inhibitory, dihydropyridinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4),
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE,
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém,
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6),
- Závažná hypotenze,
- Šok včetně kardiogenního šoku,
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu,
- Souběžné užívání přípravku Tonarssa s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ($\text{GRF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1),
- Mimetální 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),
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Tonarssa okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projeví jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém spojený s laryngeálním edémem může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení symptomů. Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání přípravku Tonarssa zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nauzeou nebo 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 by měl být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha (viz bod 4.8).

Kombinace perindoprilu a sakubitrlu/valsartanu je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrlu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s inhibitory NEP (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). Proto je třeba před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilem) u pacientů léčených perindoprilem pečlivě zvážit poměr přínos-riziko.

Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

U pacientů užívajících ACE inhibitory se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídých) se projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Pacienti na hemodialýze

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených ACE inhibitorem byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Přípravek Tonarssa má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit přípravek Tonarssa, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

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 akutní 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 léčba duální blokádou 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 aldosteronismus:

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

Těhotenství:

Léčba přípravkem Tonarssa nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby přípravkem Tonarssa považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má prokázaný bezpečnostní profil pro používání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba přípravkem Tonarssa musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6), pokud je třeba.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin:

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba přípravkem Tonarssa kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg obden (viz bod 4.2). Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 5.2).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, bylo pozorováno zvýšení 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 souběžně 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. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Změny plazmatických hladin amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Transplantace ledvin:

Vzhledem k tomu, že nejsou zkušenosti s podáváním perindopril/amlodipinu u pacientů po nedávné transplantaci ledvin, léčba přípravkem Tonarssa se nedoporučuje.

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.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater:

Vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám.

Pacienti užívající přípravek Tonarssa, u nichž se projeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají přípravek Tonarssa vysadit a mají být přiměřeně medicínsky sledováni (viz bod 4.8).

Poločas amlodipinu je u pacientů se zhoršenou funkcí jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší.

Použití u starších pacientů:

Zahájení léčby a zvýšení dávky u starších pacientů má být provedeno s opatrností v závislosti na renálních funkcích. Před zvýšením dávky je třeba vyšetřit renální funkci. Běžné lékařské sledování má proto zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 5.2).

Opatření pro použití

Hypertenzní krize:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzivní krize nebyla stanovena.

Použití u pacientů se srdečním selháním:

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.

Přípravek Tonarssa má být používán s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, neboť amlodipin může zvýšit riziko budoucí kardiovaskulární příhody a mortality.

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, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (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 by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:

ACE inhibitory se mají 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.

Rasa:

Inhibitory ACE vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s bělochy.

Inhibitory ACE mohou být méně účinné na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel:

Při používání perindopril/amlodipinu byl zaznamenán kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, vytrvalý a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/Anestezie:

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo jsou jim podána anestetika, která

způsobují hypotenzi, může perindopril blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu přípravkem Tonarssa 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.

Hyperkalemie:

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání draslík šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid samotný nebo v kombinaci), doplňků draslíku nebo náhražek soli obsahujících draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, jiné ACE inhibitory, antagonisty receptorů pro angiotensin II, kyselinu acetylsalicylovou ≥ 3 g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisty aldosteronu). Užívání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo náhražek soli obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné užívání přípravku Tonarssa a těchto látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování hladin draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem je třeba pečlivě kontrolovat glykemii v prvním měsíci léčby přípravkem Tonarssa (viz bod 4.5).

Léky šetřící draslík, doplňky draslíku nebo doplňky soli obsahující draslík:

Kombinace přípravku Tonarssa s léky šetřícími draslík, doplňky draslíku nebo doplňky soli obsahující draslík se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

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

Současné užívání ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Současné 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:

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draslíkové soli, diuretika šetřící draslík, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotensin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace přípravku Tonarssa s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie (viz bod 4.4). Proto není kombinace přípravku Tonarssa s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné 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 diabetiků nebo pacientů 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 nízkodenzitními lipoproteiny (LDL) pomocí natrium-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 a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko 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 se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Estramustin:

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

Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), soli draslíku:

Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). ACE inhibitory nesmí být spojovány s hyperkalemizujícími látkami, s výjimkou hypokalémie.

Kombinace přípravku Tonarssa s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, mají být užívány s opatrností a s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

Lithium:

Při souběžném užívání lithia s inhibitory ACE byly hlášeny reverzibilní vzestupy koncentrací lithia v krevním séru a toxicity. Kombinace přípravku Tonarssa s lithiem se nedoporučuje, pokud je však tato kombinace nezbytná, doporučuje se pravidelné monitorování sérových koncentrací lithia (viz bod 4.4).

Dantrolen (infuze):

U zvířat byla ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorována letální fibrilace komor a kardiovaskulární selhání. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje souběžné podávání přípravku Tonarssa obsahujícího amlodipin, což je blokátor kalciových kanálů, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a k léčbě maligní hypertermie.

Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (insulin, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie ukázaly, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může zvyšovat hypoglykemický účinek s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se objevuje s vyšší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Baklofen:

Zvýšení antihypertenzního účinku. Je třeba sledovat krevní tlak a v případě nutnosti přizpůsobit dávku

antihypertenzního léčivého přípravku.

Draslík nešetřící diuretika:

Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je snížený objem tekutin a/nebo množství soli, mohou po zahájení terapie inhibitory ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušением podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo dodávkou soli před zahájením léčby přípravkem Tonarssa.

U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/tekutin, je nutno diuretikum vysadit před zahájením léčby přípravkem Tonarssa, a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika. Během prvních týdnů léčby přípravkem Tonarssa je nutno monitorovat renální funkci (hladinu kreatininu).

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

U eplerenonu nebo spironolaktonu v dávkách 12,5 mg až 50 mg denně a nízkých dávkách inhibitorů ACE: Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 % a předchází léčbě inhibitory ACE a kličkovými diuretiky existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zejména pokud nejsou dodržována preskripční doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinované léčby je třeba ověřit nepřítomnost hyperkalemie a poruchy funkce ledvin. Doporučuje se pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie, a to jednou týdně během prvního měsíce léčby, a dále jednou měsíčně.

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 přípravku Tonarssa 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 by se měla podávat s opatrností, zejména u starších osob. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování souběžné léčby, a dále v pravidelných intervalech.

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.

Racekadotril:

Je známo, že ACE inhibitory (např. perindopril) způsobují angioedém. Toto riziko může být zvýšeno při souběžném užívání s racekadotrilem (lék užívaný při akutním průjmu) (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).

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

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

Induktory CYP3A4:

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

Inhibitory CYP3A4:

Při souběžném užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické projevy těchto FK změn mohou být výraznější u starších lidí. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky přípravku Tonarssa.

U pacientů užívajících klarithromycin s amlodipinem je zvýšené riziko hypotenze. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících amlodipin souběžně s klarithromycinem.

Souběžné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:

Antihypertenziva (např. beta-blokátory) a vasodilatancia:

Souběžné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky přípravku Tonarssa. Souběžné užívání s glyceroltrinitrátem, dalšími nitráty a dalšími vasodilanciemi může ještě více snížit krevní tlak, proto je zapotřebí opatrnost.

Tricyklická antidepresiva/Antipsychotika/Anestetika:

Souběžné užívání některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s přípravkem Tonarssa může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinek přípravku Tonarssa.

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.

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, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Grapefruit:

Podávání přípravku Tonarssa s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Takrolimus:

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem je 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.

Působení inhibitorů rapamycinu (mTOR):

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

Cyklosporin:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo

u jiných populací, s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u kterých byla zaznamenána variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % až 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného léčivého přípravku na těhotenství a kojení:

Přípravek Tonarssa není doporučován během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonarssa je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Tonarssa se nedoporučuje během kojení. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení nebo pokračovat v léčbě přípravkem Tonarssa, je třeba vzít v úvahu důležitost této terapie pro matku.

Těhotenství:

Související s perindopilem:

Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je známo, že expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Související s amlodipinem:

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla reprodukční toxicita pozorována ve vysokých dávkách (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a nemoc sama o sobě přináší vyšší riziko pro matku i plod.

Kojení:

Související s perindopilem:

Protože nejsou dostupné 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.

Související 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/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu amlodipinem, je třeba

vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita:

Související s perindoprilem:

Vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu nebyl zjištěn.

Související s amlodipinem:

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoí. Klinické údaje jsou nedostatečné k určení potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkaních byly zjištěny nežádoucí účinky na plodnost samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky perindopril/amlodipinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Perindopril a amlodipin může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena jejich schopnost reagovat. Nutná je opatrnost při užívání přípravku Tonarssa, zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindopril/amlodipinu byl hodnocen v 6měsíční kontrolované studii na 1771 pacientech, z nichž 887 dostávalo perindopril/amlodipin, 6týdenní kontrolované studii na 837 pacientech, z nichž 279 dostávalo perindopril/amlodipin, a 8týdenní placebem kontrolované studii na 1581 pacientech, z nichž 249 dostávalo perindopril/amlodipin.

V těchto klinických studiích nebyly pozorovány nové signifikantní nežádoucí účinky související s touto kombinací v porovnání se známými účinky jednotlivých složek.

Následující nežádoucí účinky byly nejčastěji hlášeny v klinických studiích: závrať, kašel a edém.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky již dříve zaznamenané v klinických studiích a/nebo po uvedení na trh u některé ze složek perindopril/amlodipinu, jelikož se mohou vyskytnout i při užívání fixní kombinace dávek.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Během léčby perindopril/amlodipinem, perindoprilem nebo amlodipinem podávanými samostatně, byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle MedDRA a následujících kategorií četnosti: 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).

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Perindopril/ Amlodipin	Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rhinitida	—	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	—	—	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenie (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 specifických enzymů 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	Hyperkalemie (viz bod 4.4)	Méně časté	–	Méně časté*
	Hyperglykemie	Méně časté	Velmi vzácné	–
	Hyponatremie	–	–	Méně časté*
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	–	–	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Změny nálady (včetně úzkosti)	–	Méně časté	Méně časté
	Insomnie	–	Méně časté	–
	Deprese	–	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	–	–	Méně časté
	Stav zmatenosti	–	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Závrať (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	–	Časté	Časté
	Somnolence (zejména na začátku léčby)	–	Časté	Méně časté*
	Dysgeuzie	–	Méně časté	Časté
	Parestzie	–	Méně časté	Časté
	Synkopa	–	Méně časté	Méně časté*
	Hypestezie	–	Méně časté	–
	Třes	–	Méně časté	–
	Hypertonie	–	Velmi vzácné	–
	Periferní neuropatie	–	Velmi vzácné	–
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	–	–	Velmi vzácné
	Extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom)	–	Není známo	–
Poruchy oka	Postižení zraku	–	Časté	Časté
	Diplopie		Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	–	Méně časté	Časté
	Vertigo	–	–	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	–	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	–	–	Méně časté*
	Angina pectoris	–	–	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná	–	Velmi	Velmi vzácné

	sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)		vzácné	
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	–	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zčervenání	–	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	–	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	–	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	–	–	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté	Méně časté	Časté
	Dušnost	–	Časté	Časté
	Bronchospasmus	–	–	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	–	–	Velmi vzácné
Gastro-intestinální poruchy	Bolest břicha	–	Časté	Časté
	Nauzea	–	Časté	Časté
	Zvracení	–	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	–	Časté	Časté
	Průjem	–	Časté	Časté
	Zácpa	–	Časté	Časté
	Změny ve vyprazdňování stolice	–	Časté	–
	Sucho v ústech	–	Méně časté	Méně časté
	Gingivální hyperplazie	–	Velmi vzácné	–
	Pankreatitida	–	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	–	Velmi vzácné	–
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	–	Velmi vzácné	–
	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	–	–	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, exantém	–	Méně časté	Časté
	Pruritus	–	Méně časté	Časté
	Hyperhidróza	–	Méně časté	Méně časté
	Alopecie	–	Méně časté	–
	Purpura	–	Méně časté	–
	Změna barvy kůže	–	Méně časté	–
	Pemfigoid	–	–	Méně časté*
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	–	Velmi vzácné	Méně časté
	Kopřivka	–	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	–	Velmi vzácné	Méně časté*
	Erythema multiforme	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Quinckeho edém	–	Velmi vzácné	–
	Stevens-Johnsonův syndrom	–	Velmi	–

			vzácné	
	Exfoliativní dermatitida	–	Velmi vzácné	–
	Toxická epidermální nekrolýza	–	Není známo	–
	Zhoršení psoriázy		-	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	–	Méně časté	–
	Otoky kloubů (otok kotníků)	–	Časté	–
	Svalové křeče	–	Časté	Časté
	Artralgie, myalgie	–	Méně časté	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha močení, nykturie, pollakisurie	–	Méně časté	–
	Renální selhání	–	–	Méně časté
	Akutní renální selhání	–	–	Vzácné
	Anurie/oligurie	–	–	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Erektivní dysfunkce	–	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	–	Méně časté	–
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Časté	-	Méně časté*
	Edém	-	Velmi časté	-
	Únava	Méně časté	Časté	–
	Astenie	–	Časté	Časté
	Bolest na hrudi	–	Méně časté	Méně časté*
	Malátnost	–	Méně časté	Méně časté*
	Bolest	–	Méně časté	–
	Pyrexie	-	-	Méně časté
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	–	Méně časté	–
	Zvýšená hladina urey v krvi	–	–	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	–	–	Méně časté*
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	–	–	Vzácné
	Vzestup jaterních enzymů	–	Velmi vzácné	Vzácné
	Snížení hemoglobinu a hematokritu	–	–	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	–	–	Méně časté*

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

Dodatečné informace vztahující se ke kombinaci perindopril/amlodipin:

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie v trvání 8 týdnů prokázala, že periferní edém, známý nežádoucí účinek amlodipinu, byl pozorován s nižší incidencí u pacientů užívajících kombinaci perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg než u pacientů užívajících 5 mg samotného amlodipinu (1,6% kombinace vs. 4,9% amlodipin).

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Informace o předávkování perindopril/amlodipinem nejsou k dispozici.

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinu u člověka jsou omezené.

Symptomy: dostupné údaje ukazují, že výrazné 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.

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

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vasokonstrikční 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.

Informace o předávkování perindoprilem u člověka jsou omezené. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závrať, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. 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). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikována terapie kardiostimulátorem. 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.

Mechanismus účinku

Tonarssa je kombinovaný přípravek obsahující dvě antihypertenzní látky s doplňkovým účinkem ke kontrole krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin je blokátor kalciových kanálů a perindopril je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Farmakodynamické účinky

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Tento konvertující enzym neboli kinasa je exopeptidasa, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a způsobuje degradaci vasodilatační 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 reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-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 nežádoucí účinky (například kašel).

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

Amlodipin:

Amlodipin je inhibitorem transportu vápenatých iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist vápníkových iontů), který inhibuje transmembránový 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 určen, avšak amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilataje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů se záchvaty Prinzmetalovy anginy pectoris.

Klinická účinnost a bezpečnost

Perindopril/Amlodipin:

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované faktoriálové studii s paralelními skupinami u 1581 randomizovaných pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí vedla kombinace perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg (ekvivalentní k přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg) ke statisticky a klinicky signifikantně vyššímu poklesu systolického/diastolického průměrného krevního tlaku (STK/DTK) o 22,0/13,6 mmHg v porovnání s placebem (14,2/9,3 mmHg), perindopilem 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) a amlodipinem 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ pro všechna porovnání).

V 6měsíční, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii dostávalo 1774 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí buď perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg (ekvivalentní k přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg), v případě potřeby zvýšené na 7 mg/5 mg (ekvivalentní k přípravku Tonarssa 5,7 mg/5 mg), 14 mg/10 mg a 14 mg/10 mg v kombinaci s indapamidem 1,5 mg, nebo léčbu valsartan- amlodipin (valsartan v dávce 80 mg, zvýšené na 160 mg, poté valsartan/amlodipin 160 mg/5 mg a 160 mg/10 mg).

Po 3 měsících léčby bylo průměrné snížení STK/DTK klinicky a statisticky vyšší ve skupině s perindopril/amlodipinem (25,9/16,9 mmHg) než ve skupině valsartan-amlodipin (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ pro všechna porovnání). Krevní tlak byl kontrolován u 56,4 % pacientů užívajících perindopril/amlodipin versus 49,0 % u valsartanu/amlodipinu ($p = 0,002$), a podíl pacientů odpovídajících na léčbu byl 87,4 % versus 81,6 %, v daném pořadí ($p < 0,001$). Superiorita perindopril/amlodipinu proti léčbě valsartan-amlodipin na snížení krevního tlaku a procenta kontrolovaných a odpovídajících pacientů byla pozorována od 1 měsíce a udržela se na každé návštěvě až do 6 měsíců. Tyto výsledky byly potvrzeny 24hodinovým automatickým monitorováním krevního tlaku (ABPM) prováděným na podskupině 1029 pacientů. Ve 3. a 6. měsíci bylo snížení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku během 24 hodin vyšší při léčbě perindopril/amlodipinem

(15,5/9,4 mmHg a 17/10,4 mmHg) než při léčbě kombinací valsartan-amlodipin (12,7/8,0 mmHg a 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

V 8měsíční otevřené následné studii u 1554 pacientů odpovídal bezpečnostní profil perindopril/amlodipinu bezpečnostním profilům samotného perindoprilu a amlodipinu.

V další 9měsíční, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii dostávalo 3270 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí buď perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg (ekvivalentní k přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg), v případě potřeby zvýšené na 7 mg/5 mg (ekvivalentní k přípravku Tonarssa 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg a 14 mg/10 mg nebo kombinaci irbesartan-hydrochlorothiazid (irbesartan 150 mg, poté irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg).

Podíl pacientů s kontrolovaným krevním tlakem se statisticky signifikantně zvyšoval u každé dávky léčby fixní kombinací perindopril/amlodipin v každém sledovaném časovém bodě ($p < 0,001$ do 3. měsíce a $p \leq 0,003$ v posledním období do 6. měsíce).

Po 6 měsících léčby bylo průměrné snížení krevního tlaku podobné ve skupině perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mmHg) a ve skupině irbesartan-hydrochlorothiazid (22,5/9,6 mmHg) u systolického ($p = 0,106$) a diastolického ($p = 0,050$) krevního tlaku.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích byly závrať, kašel a edém (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích odpovídaly nežádoucím účinkům předpokládaným na základě bezpečnostních profilů jednotlivých složek perindoprilu a amlodipinu.

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 ke 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a míra absorpce perindoprilu a amlodipinu z perindoprilu/amlodipinu se významně neliší od rychlosti a míry absorpce perindoprilu a amlodipinu z tablet obsahujících jednotlivé složky.

Perindopril:

Absorpce:

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

Distribuce:

Distribuční objem je přibližně 0,2 l/kg u nenavázaného perindoprilátu. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotensin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace:

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

Amlodipin:

Absorpce, distribuce, vazba na proteiny krevní plazmy:

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna souběžným příjmem potravy.

Biotransformace, eliminace:

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů.

Zvláštní populace:

Pediatrická populace (věk do 18 let):

Pro pediatrickou populaci nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Starší pacienti:

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím u starších pacientů dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Zahájení léčby a zvýšení dávky u starších lidí má být provedeno s opatrností v závislosti na renálních funkcích. Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů. Před zvýšením dávky je třeba vyšetřit funkci ledvin. Součástí běžného lékařského sledování má být monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min až 60 ml/min) je úvodní doporučená dávka přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg obden (viz bod 4.2).

Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna. Amlodipin není dialyzovatelný. Eliminace perindoprilátu je snížena u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Proto má být součástí běžného lékařského sledování monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují jen velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40–60 %.

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min. U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril/Amlodipin:

Předklinické studie bezpečnosti prokázaly, že kombinace perindoprilu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Zjištění z 13týdenní studie perorální toxicity u potkanů odpovídala zjištěním při samostatném podávání jednotlivých látek, tj. perindoprilu a amlodipinu. Nebyly zjištěny nové toxické účinky nebo zvýšená závažnost toxických účinků v souvislosti s některou z látek.

Perindopril:

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

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

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) 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. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

Amlodipin:

Reprodukční toxikologie:

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly opoždění data porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50× vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka vztahená na mg/kg.

Porucha fertility:

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 vztahené na mg/m²). V jiné 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, snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogenita, mutagenita:

Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den neměli projevy karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztažené na mg/m²) 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

Hydrogenuhličitan sodný
Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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 fólie): 10, 30, 60, 90 a 100 tablet v 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 2,85 mg/2,5 mg tablety: 58/323/17-C

Tonarssa 5,7 mg/5 mg tablety: 58/324/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024

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