

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tonarssa Neo 5 mg/5 mg tablety
Tonarssa Neo 5 mg/10 mg tablety
Tonarssa Neo 10 mg/5 mg tablety
Tonarssa Neo 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tonarssa Neo 5 mg/5 mg tablety
Jedna tableta obsahuje perindoprilum argininum 5 mg (což odpovídá perindoprilum 3,395 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa Neo 5 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje perindoprilum argininum 5 mg (což odpovídá perindoprilum 3,395 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa Neo 10 mg/5 mg tablety
Jedna tableta obsahuje perindoprilum argininum 10 mg (což odpovídá perindoprilum 6,79 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Tonarssa Neo 10 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje perindoprilum argininum 10 mg (což odpovídá perindoprilum 6,79 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tonarssa Neo 5 mg/5 mg tablety
Světle hnědožluté, kulaté, bikonvexní tablety s možnými jednotlivými tmavšími skvrnami, označené S1 na jedné straně tablety. Rozměry tablety: průměr přibližně 7 mm.

Tonarssa Neo 5 mg/10 mg tablety
Bílé nebo téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety označené S2 na jedné straně tablety. Rozměry tablety: přibližně 13 mm × 6 mm.

Tonarssa Neo 10 mg/5 mg tablety
Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety označené S3 na jedné straně tablety. Rozměry tablety: průměr přibližně 9 mm.

Tonarssa Neo 10 mg/10 mg tablety
Světle hnědožluté oválné bikonvexní tablety s možnými jednotlivými tmavšími skvrnami a s půlicí rýhou na jedné straně. Jedna strana půlicí rýhy je označena S a druhá 4. Rozměry tablety: přibližně 12 mm × 7 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoli její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tonarssa Neo je určen jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávaným souběžně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně.
Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku Tonarssa Neo upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů s renálním selháním. Proto má být součástí běžného lékařského sledování časté monitorování kreatininu a draslíku.

Přípravek Tonarssa Neo lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů je doporučena individuální titrace jednotlivých dávek.

Amlodipin použitý v podobných dávkách u starších a mladších pacientů je stejně dobře tolerován. Běžné dávkování se doporučuje u starších pacientů, ale zvyšování dávek by mělo probíhat s opatrností. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm renálního poškození. Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

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

Pediatrická populace

Přípravek Tonarssa Neo nemá být používán u dětí a dospívajících, jelikož účinnost a bezpečnost perindoprilu a amlodipinu, v kombinaci, u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.
Jedna tableta denně v jedné dávce, nejlépe ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE

- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE
- Dědičný nebo idiopatický angioedém
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Souběžné užívání přípravku Tonarssa Neo s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GRF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5)
- Mimotělní 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)

Související s amlodipinem

- Závažná hypotenze
- Hypersenzitivita na amlodipin nebo na dihydropyridinové deriváty
- Šok, včetně kardiogenního šoku
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

Související s přípravkem Tonarssa Neo

Všechny kontraindikace mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Tonarssa Neo.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno níže, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Tonarssa Neo.

Související s perindoprilem

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:

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

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivky nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitorem ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolest břicha (viz bod 4.8).

Souběžné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). 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 inhibitorů ACE s 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 inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

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

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

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

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. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození 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 perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku)

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.

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 hyperaldosteronismus:

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

Těhotenství:

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní antihypertenzní 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).

Opatření pro použití

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být během léčby přípravkem Tonarssa Neo pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a hladina draslíku v séru.

Podobná uvážení se týkají pacientů s ischemií srdce nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární poškození.

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 stoupá po zvýšení objemu.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE, má být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, např. aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Renální poškození:

V případech renálního poškození (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.2).

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

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril podáván souběžně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existujícím poškozením ledvin.

Hepatální selhání:

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

Etnické rozdíly:

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril může být méně účinný 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 inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a

ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitory ACE má být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie:

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může přípravek Tonarssa Neo blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Hyperkalemie:

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují pacienty s renální insuficiencí, zhoršením renálních funkcí, věkem (> 70 let), diabetem mellitem, přidruženými příhodami, zejména dehydratací, akutní kardiální dekompenzací, metabolickou acidózou nebo pacienty užívající souběžně kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienty užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Použití doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poškozením renálních funkcí může vést k signifikantnímu zvýšení draslíku v séru. Hyperkalemie může způsobit závažné, někdy fatální arytmie. 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. Pokud je souběžné použití perindoprilu a výše uvedených látek považováno za vhodné, měly by být užívány s opatrností a s pravidelným monitorováním draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykemie (viz bod 4.5).

Související s amlodipinem

Opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl zaznamenán vyšší výskyt plicního edému u skupiny léčené amlodipinem než u placebové skupiny (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být použity s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu má proto být zahájeno nejnižší dávkou z dávkovacího rozmezí a opatrností je třeba při zahajovací léčbě a při zvyšování dávky. Pomalá titrace dávky a pečlivé monitorování jsou požadovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Starší pacienti:

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

Renální selhání:

Amlodipin může být použit u těchto pacientů v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Související s přípravkem Tonarssa Neo:

Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Tonarssa Neo.

Interakce:

Souběžné použití přípravku Tonarssa Neo s lithiem, kalium-šetřícími diuretiky nebo doplňky draslíku 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

Související s perindopilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaném 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). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindopilem nelze zahájit 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 ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Tonarssa Neo 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 diabetiků nebo u pacientů s 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 závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Souběžné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4)

Aliskiren

U jiných pacientů než diabetiků nebo 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 receptorů pro angiotensin

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotensin 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. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotensin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin

Riziko zvýšených nežádoucích efektů, 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). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (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 níže.

Lithium

Při souběžném podávání s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity (závažné neurotoxicity). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je taková kombinace nezbytná, doporučuje se pečlivé monitorování hladin lithia v séru (viz bod 4.4).

Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (insuliny, perorální antidiabetika)

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

Draslík nešetřící diuretika

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Pravděpodobnost 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, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitory ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, možná po redukci dávky souběžně podávaného draslík nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

inhibitorů ACE:

Při 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 porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

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

Při souběžném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitorů COX-2 a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení souběžného podávání a periodicky poté.

Souběžné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

Nitritoidní reakce (symptomy včetně obličejových návalů, nauzey, zvracení a hypotenze) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a souběžně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

Související s amlodipinem

Souběžné užívání se nedoporučuje

Dantrolen (infuze): U zvířat byla ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje souběžné podávání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin u pacientů náchylných k maligní hypertermii a léčených na maligní hypertermii.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

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.

Inhibitory CYP3A4: Souběžné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (proteázové inhibitory, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin a klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může způsobit signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinická interpretace těchto farmakokinetických změn může být více zřetelná u starších pacientů. Tedy může být požadováno klinické monitorování a přizpůsobení dávky.

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

Kombinace používané po pečlivém uvážení

Amlodipin s účinky na snížení krevního tlaku zvyšuje účinky na snížení krevního tlaku dalších léků

s antihypertenzními vlastnostmi.

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

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

Simvastatin: Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu a 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu o 77 % ve srovnání s jeho samostatným podáváním. Limitovaná dávka simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

Další kombinace

V klinických studiích interakcí neovlivňuje amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

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

Související s přípravkem Tonarssa Neo

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

Baklofen: Zesílení antihypertenzního účinku. Monitorování krevního tlaku a v případě potřeby přizpůsobení dávky antihypertenziva.

Kombinace používané po pečlivém uvážení

- Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vasodilatancia:
Souběžné použití těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu.
Souběžné použití s glycerol-trinitrátem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilanciemi může dále snížit krevní tlak, proto je nutná opatrnost.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody působením kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: může zesílit antihypertenzní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: zvýšení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

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

Přípravek Tonarssa Neo není doporučován během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Tonarssa Neo musí být provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

Těhotenství

Související s perindoprilem

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 body 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 antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je-li inhibitor ACE podáván během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici inhibitory ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí 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 pozorována reprodukční toxicita ve vysokých dávkách (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a vlastní onemocnění způsobuje větší riziko pro matku a plod.

Kojení

Související s perindoprilem

Jelikož nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení, podávání přípravku Tonarssa Neo během kojení se nedoporučuje a je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Související s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do lidského 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. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit podávání amlodipinu.

Fertilita

Související s perindoprilem

Nebyl žádný účinek na reprodukční schopnost a fertilitu.

Související s amlodipinem

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje týkající se potencionálního účinku amlodipinu

na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii u potkanů byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Tonarssa Neo na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Amlodipin může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou, malátností nebo nauzeou, schopnost reagovat může být zhoršena. Opatrnost je doporučována především na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem, podávanými samostatně, jsou edém, somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, poruchy vidění (včetně diplopie), tinitus, vertigo, palpitace, návaly, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování střeva, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, tělesná slabost.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou uvedeny níže pro léčivé látky odděleně a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a 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 $< 1/10\,000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	-	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 z defektu 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	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperkalemie reverzibilní po vysazení (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Změny nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté

	Poruchy spánku	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence (především na počátku léčby)	Časté	-
	Závrať (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie (porucha chuti)	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypoestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté
	Stav zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	Není známo	-
Poruchy oka	Postižení zraku	Časté	Časté
	Diplopie	Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Návaly	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	Dyspnoe	Časté	Časté
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Gingivální hyperplazie	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování střeva	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	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
	Zvýšení jaterních enzymů (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinkeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivek a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zabarvení kůže	Méně časté	-

	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Svědění	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kloubů (otoky kotníků)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, noční močení, polakisurie	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
	Anurie/oligurie	-	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní edém	-	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	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
	Zvýšení hladin jaterních enzymů	-	Vzácné
	Snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

*Frekvence byla vypočtena v rámci klinických studií nežádoucích příhod na základě spontánních hlášení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Tonarssa Neo lidí nejsou dostupné.

Pro amlodipin jsou zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí omezené.

Symptomy: dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardií. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prodloužená 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 po předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a péči o cirkulační objem a výdej moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokády kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát glukonanu vápenatého.

V některých případech může být prospěšný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání živočišného uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že se amlodipin ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně není přínosem.

Pro perindopril jsou k dispozici omezené údaje o předávkování u lidí. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infuzí angiotensinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Perindopril

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotensin I na angiotensin II (angiotensin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym nebo kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a zároveň způsobuje rozklad vasodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého účinného metabolitu perindoprilátu. Další metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: lehké, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstaje.

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) obvykle zůstává nezměněna.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4–6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87–100 % účinku v čase maximální účinnosti. Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe. Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

Stabilní ischemická choroba srdeční

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril tert-butylaminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108).

Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril tert-butylaminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

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.

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

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 inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových 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 cévních stěn. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela určen, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilatuje 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 s koronárními spazmy (Prinzmetalovou neboli variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm deprese úseku ST, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin nebyl spojován s nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami plazmatických hladin lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii s počtem pacientů 1 997; Porovnání amlodipin vs. enalapril na snížení výskytu trombózy (CAMELOT). 663 pacientů užívalo 5–10 mg amlodipinu, 673 pacientů užívalo 10–20 mg enalaprilu, a 655 pacientů užívalo placebo, kromě standardní léčby statiny, betablokátory, diuretiky a kyselinou acetylsalicylovou po dobu 2 let. Klíčové výsledky pro účinnost jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla spojena s menším počtem hospitalizací pro anginu pectoris a revaskularizací u pacientů s ICHS.

Tabulka 1. Výskyt signifikantních klinických výsledků pro studii CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet v (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	poměr rizik (95% CI)	p- hodnota
<u>Primární cílový parametr</u>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individuální komponenty</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace pro anginu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace v důsledku SS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nově vzniklé periferní vaskulární onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: SS, městnavé srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

Použití u pacientů se srdečním selháním:

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II–IV podle klasifikace NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) určená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III–IV léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE, ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivních nálezů připomínajících nebo svědčících pro ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Léčba k prevenci srdečního záchvatu (ALLHAT):

Randomizovaná, dvojitě slepá studie morbiditu a mortality nazvaná Studie antihypertenze a hypolipidemické léčby k prevenci srdečního záchvatu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5–10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10–40 mg/d (inhibitor ACE) v léčbě první volby s thiazidovým diuretikem chlorthalidonem 12,5–25 mg/d u lehké až středně závažné hypertenze.

Randomizováno bylo celkem 33 357 hypertoniků ve věku 55 a více let, kteří byli sledováni průměrně 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční včetně: předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody > 6 měsíců před zařazením nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), aktuální kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním hodnotícím parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlorthalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90–1,07) p=0,65). Ze sekundárních parametrů byl výskyt srdečního selhání (součást sdruženého kardiovaskulárního hodnotícího parametru) signifikantně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou

lěčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95% CI [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Léčba amlodipinem a léčba chlorthalidonem se však signifikantně neliší v celkové mortalitě. RR 0,96 (95% CI [0,89–1,02] $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Perindopril

Absorpce

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

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

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

Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

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.

Eliminace

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

Starší pacienti, srdeční selhání, renální selhání

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním (viz bod 4.2). Proto má obvyklá lékařská kontrola zahrnovat pravidelné sledování kreatininu a draslíku.

Porucha funkce jater

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min. 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).

Amlodipin

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické bílkoviny

Po perorální aplikaci terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plazmatické koncentrace 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 35–50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity - 10 % původní látky a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

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. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Porucha funkce jater

Velmi omezené klinické údaje jsou dostupné vzhledem k podávání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu vedoucí k delšímu poločasu a zvýšení AUC o přibližně 40–60 %.

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* 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. Fertilita nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly opožděné datum porodu, prodlouženou dobu trvání porodu a nižší přežití mláďat v dávkách průměrně 50 krát větších než je maximum doporučené dávky pro člověka vyjádřené v mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zde zaznamenán žádný vliv na plodnost potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až do 10 mg/kg/den (8 krát* maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg na základ mg/m²). V další studii s potkany, ve které samci byli léčeni amlodipinem 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou u člověka založenou na mg/kg, byly nalezeny snížené hladiny plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu stejně tak i snížení hustoty spermatu a nižší počet zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

Potkani a myši užívající amlodipin v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby zajistily denní dávky ve výši 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (pro myš podobná a pro potkany dvakrát* doporučená maximální dávka 10 mg na základ mg/m²) byla blízká maximální tolerovatelné dávce pro myš, ale ne pro potkany. Mutagenní studie neodhalily žádné vedlejší účinky léku jak na úrovni genové, tak na úrovni chromozomální.

* založeno na hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hexahydrát chloridu vápenatého

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hydrogenuhličitan sodný
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Žlutý oxid železitý (E 172) [pouze pro síly 5 mg/5 mg a 10 mg/10 mg]
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al): 10, 30, 60, 90, 100 a 120 tablet v papírové krabici.

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 Neo 5 mg/5 mg tablety: 58/540/20-C
Tonarssa Neo 5 mg/10 mg tablety: 58/541/20-C
Tonarssa Neo 10 mg/5 mg tablety: 58/542/20-C
Tonarssa Neo 10 mg/10 mg tablety: 58/543/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 2. 2022

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).