CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toralis, 10 mg+5 mg, tabletki
Toralis, 10 mg+10 mg, tabletki
Toralis, 20 mg+5 mg, tabletki
Toralis, 20 mg+10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Toralis, 10 mg+5 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg torasemidu.

Toralis, 10 mg+10 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 10 mg torasemidu.

Toralis, 20 mg+5 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg torasemidu.

Toralis, 20 mg+10 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 10 mg torasemidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Toralis, 10 mg+5 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, gładkie po obu stronach, o średnicy 8,2 mm.

Toralis, 10 mg+10 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznaczeniem “L10T10” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie, o średnicy 11,0 mm.

Toralis, 20 mg+5 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z kreską, wytłoczonym podwójnie oznaczeniem “LT” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie, o średnicy 11,0 mm.

Toralis, 20 mg+10 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznaczeniem “L20T10” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie, o średnicy 11,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zastępcze zastoinowej niewydolności serca u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów, w tym obrzęków, podczas jednoczesnego stosowania

lizynoprylu i torasemidu, w takich samych dawkach jak w produkcie Toralis, ale w oddzielnych tabletkach.

- Leczenie zastępcze zastoinowej niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów niewydolności serca, w tym obrzęków oraz kontrolę ciśnienia tętniczego, podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu i torasemidu, w takich samych dawkach jak w produkcie Toralis, ale w oddzielnych tabletkach.

Toralis jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka raz na dobę.

Przed zastosowaniem produktu Toralis, należy uzyskać kontrolę objawów podczas jednoczesnego stosowania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu Toralis należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych w momencie zmiany leczenia na podawanie produktu złożonego.

Nie należy stosować produktu Toralis podczas rozpoczynania leczenia niewydolności serca lub niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego.

Jeśli wymagana jest zmiana dawki, należy oddzielnie dostosować dawkę poszczególnych substancji czynnych, lizynoprylu i torasemidu, a po ustaleniu dawek można zmienić leczenie na podawanie produktu Toralis. Dawkę każdej substancji należy ustalić indywidualnie, zgodnie z profilem pacjenta i uzyskaną kontrolą objawów niewydolności serca i (lub) ciśnienia tętniczego.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować produktu leczniczego Toralis u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych nie wykazano zmian związanych z wiekiem w profilu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizynoprylu. W przypadku pogorszenia czynności nerek związanego z wiekiem, dawkę podtrzymującą lizynoprylu należy dostosować na podstawie uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania torasemidu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność podczas leczenia, ponieważ stężenie torasemidu w osoczu może być zwiększone.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Dawkę podtrzymującą należy dostosować do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Lizynopryl jest eliminowany z osocza poprzez hemodializę, dlatego po zabiegu hemodializy należy podać pacjentowi odpowiednią dawkę lizynoprylu.

Sposób podawania
Pokarm nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu i torasemidu, dlatego Toralis można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecane jest przyjmowanie produktu Toralis codziennie o tej samej porze (np. rano).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lizynopryl, torasemid, pochodne sulfonylomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią.

Dotyczące lizynoprylu:
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny (idiopatyczny) obrzęk naczynioruchowy.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczące torasemidu:
- Niewydolność nerek z bezmoczem.
- Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy.
- Niedociśnienie tętnicze.
- Hipowolemia.
- Hiponatremia.
- Hipokaliemia.
- Ciężkie zaburzenia oddawania moczu (np. z powodu przerostu gruczołu krokowego).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczące lizynoprylu:
Objawowe niedociśnienie tętnicze
U pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują lizynopryl, rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem sodu, dializoterapii, biegunki lub wymiotów (patrz punkt 4.5 i 4.8).
Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z lub bez niewydolności nerek. Objawowe niedociśnienie tętnicze przeważnie było obserwowane u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co wynika z zastosowania dużych dawek diuretyków, obecności hiponatremii lub zaburzeń czynności nerek. W takich przypadkach, po każdej modyfikacji dawki lizynoprylu i (lub) diuretyku, należy często kontrolować wartości ciśnienia tętniczego. Podobne środki ostrożności należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie potrzeby podać 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego, które zostało wyrównane po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej nie wymaga odstawienia produktu leczniczego.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, po zastosowaniu lizynoprylu może nastąpić dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. To działanie jest spodziewane i zwykle nie stanowi powodu do odstawienia produktu leczniczego. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie lizynoprylu.

Zwężenie zastawki aorty i (lub) kardiomiopatia przerostowa
Inhibitory ACE, podobnie jak inne leki rozszerzające naczynia krwionośne, należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i ciężką niewydolnością serca, zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron może prowadzić do zaostrzenia tych zaburzeń. W takich przypadkach obserwowano zmniejszenie diurezy i zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi, odwracalne po odstawieniu lizynoprylu. Zgłaszano również występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy jest typowe u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym występowało zwykle niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, odwracalne bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Opisane zaburzenia występowały częściej, jeśli lizynopryl był podawany jednocześnie z diuretykiem lub u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

Neutropenia/Agranulocytoza
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii lub agranulocytozy, które były bardziej prawdopodobne u pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami czynności nerek lub kolagenozą. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Gorączka, ból gardła lub powiększenie węzłów chłonnych u pacjentów leczonych lizynoprylem mogą być spowodowane przez leukopenię.
Zaleca się okresowe kontrolowanie morfologii krwi.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, w tym lizynoprylem, rzadko opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Takie działanie może wstąpić w każdym momencie leczenia. W takim przypadku należy natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować odpowiednie leczenie w warunkach szpitalnych, aż do całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż przez 12-24 godziny.
Nawet w przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się tylko do języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ zastosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające. Opisywano bardzo rzadkie przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów z zabiegiem chirurgicznym w obrębie dróg oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie ratunkowe, obejmujące podskórne podanie 0,3 do 0,5 ml adrenaliny (epinefryny) w stężeniu 1:1000 w celu utrzymania drożności dróg oddechowych.
Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus):
U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializoterapii
U pacjentów poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN69) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE zgłaszano występowanie

reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)
W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych nie obserwowano w przypadku czasowego przerwania leczenia inhibitorem ACE przed każdą procedurą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania na jad owadów błonkoskrzydłych
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas odczulania na jad owadów błonkoskrzydłych rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Opisano kilka przypadków, w których reakcji takich uniknięto czasowo przerywając leczenie inhibitorami ACE, ale pojawiały się ponownie w przypadku nieumyślnego powtórnego podania inhibitora ACE.

Żółtaczka cholestatyczna, piorunujące zapalenie wątroby
Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się wystąpieniem żółtaczki cholestatycznej i postępującym do zagrażającego życiu piorunującego zapalenia wątroby. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. U pacjentów, u których rozwinie się żółtaczka lub wystąpi znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić lizynopryl i kontrolować czynności wątroby do momentu ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia
Podczas leczenia inhibitorem ACE może wystąpić hiperkaliemia. W grupie ryzyka rozwoju hiperkaliemii znajdują się pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, hipoaldosteronizmem lub pacjenci otrzymujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub substytuty soli kuchennej zawierające potas albo inne leki, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna i kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu).
Hiperkaliemia może być przyczyną ciężkich, nawet zagrażających życiu, zaburzeń rytmu serca.
Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków z produktem Toralis jest konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia
Pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy poinformować o konieczności monitorowania stężenia glukozy we krwi w celu wykrycia hipoglikemii, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Kaszel
W trakcie leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy, nasilający się w nocy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel spowodowany stosowaniem inhibitora ACE (patrz punkt 4.8).

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie
Lizynopryl poprzez hamowanie wytwarzania angiotensyny II oraz kompensacyjne wydzielanie reniny zaburza czynność układu renina-angiotensyna-aldosteron, co u pacjentów poddawanych znieczuleniu lub rozległym zabiegom chirurgicznym zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Niedociśnienie tętnicze należy leczyć lub zapobiegać mu poprzez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieja dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być często i ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Lit
Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i lizynoprylu (patrz punkt 4.5).

Rasa
Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorem ACE uważa się za niezbędne. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować inne leczenie, jeżeli jest to konieczne (patrz punkty 4.3 oraz 4.6)

Dotyczące torasemidu:
Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się monitorowanie równowagi elektrolitowej, stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi.

U pacjentów z cukrzycą utajoną lub jawną zaleca się monitorowanie metabolizmu węglowodanów, z powodu możliwego zwiększenia stężenia glukozy we krwi.

Z powodu niewystarczającego doświadczenia w stosowaniu torasemidu, nie zaleca się stosowania produktu Toralis w następujących przypadkach:
- dna moczanowa,
- zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia),
- zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej,
- jednoczesne stosowanie litu, antybiotyków aminoglikozydowych lub cefalosporyn,
- zaburzenia morfologii krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez niewydolności nerek),
- niewydolność nerek wywołana przez substancje o działaniu nefrotoksycznym.

Stosowanie torasemidu może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych. Użycie torasemidu jako środka dopingującego może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczące lizynoprylu:
Pokarm: Pokarm nie wpływa na biodostępność lizynoprylu.

Leki przeciwnadciśnieniowe
Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. glicerolu triazotanu oraz innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne) może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze.

Dodanie leku moczopędnego do leczenia lizynoprylem powoduje zazwyczaj addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.4).
Dane z badania klinicznego wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub bezpośrednich inhibitorów reniny, takich jak aliskiren związana jest z większą częstością występowania niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii. Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (patrz punkty 4.4 i 5.1).
Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II zwłaszcza nie należy jednocześnie stosować u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Przeciwwskazane jest stosowanie aliskirenu z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą lub umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkt 4.3).
Jeśli podwójna blokada jest absolutnie konieczna, należy ją stosować pod nadzorem specjalisty, z monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli kuchennej zawierające potas
Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie lizynoprylu i któregokolwiek z wyżej wymienionych leków, należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy.
Jeśli lizynopryl podawany jest z lekiem moczopędnym zwiększającym wydalanie potasu, hipokaliemia indukowana przez ten diuretyk może być zmniejszona.

Sól kuchenna
Nadmierne spożycie soli może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu.

Lit
Lizynopryl może zmniejszać wydalanie litu, tym samym zwiększając jego toksyczność. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania lizynoprylu i litu, ale jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę litu (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie diuretyków i innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym lizynoprylu.
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ, w tym wybiórczych inhibitorów cyklooksygenazy 2 może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Takie działania są zazwyczaj odwracalne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjenta oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania inhibitora ACE i NLPZ, a następnie okresowo.

Sole złota
U pacjentów leczonych solami złota we wstrzyknięciu (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym lizynopryl, rzadko odnotowywano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń, w tym nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające
Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może nasilić działanie obniżające ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)

Sympatykomimetyki
Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki immunosupresyjne
Leki cytotoksyczne i kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo zwiększają ryzyko wystąpienia leukopenii.

Leki przeciwcukrzycowe
Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może powodować nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wydaje się, że to działanie jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Tkankowe aktywatory plazminogenu
Jednoczesne leczenie tkankowymi aktywatorami plazminogenu może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)
Pacjenci przyjmujący jednocześnie inhibitory mTOR mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol)
Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Inne substancje
Lizynopryl może być jednocześnie stosowany z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.
Podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu z propranololem, digoksyną lub hydrochlorotiazydem nie występowały klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne.

<u>Dotyczące torasemidu:</u>
Działanie stosowanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych może być nasilone.

Niedobór potasu spowodowany przez torasemid może powodować lub nasilać objawy zatrucia glikozydami nasercowymi.

Torasemid może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych.

Probenecyd i niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna, kwas acetylosalicylowy) mogą osłabiać działanie moczopędne i przeciwnadciśnieniowe torasemidu.

U pacjentów otrzymujących duże dawki salicylanów, toksyczne działanie salicylanów na ośrodkowy układ nerwowy może być nasilone.

Torasemid, szczególnie w dużych dawkach, może nasilać następujące działania niepożądane: działanie ototoksyczne i nefrotoksyczne antybiotyków aminoglikozydowych (np. kanamycyny, gentamycyny, tobramycyny) i preparatów cisplatyny oraz nefrotoksyczne działanie cefalosporyn.

Torasemid może nasilać działanie teofiliny oraz kuraropodobnych leków zwiotczających mięśnie.

Działanie kaliuretyczne mineralo- i glikokortykosteroidów oraz środków przeczyszczających może być nasilone.

W przypadku jednoczesnego stosowania litu i torasemidu może wystąpić zwiększenie stężenia litu w surowicy, co skutkuje nasileniem toksyczności litu.

Torasemid może osłabiać działanie zwężające naczynia amin katecholowych (np. adrenaliny, noradrenaliny).

Jednoczesne leczenie kolestyraminą może zmniejszać wchłanianie torasemidu podanego doustnie, a tym samym osłabiać jego działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).
Należy stosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży i karmienia piersią, jeżeli jest ono konieczne.

Dotyczące lizynoprylu:
Ciąża
Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze cięży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lizynoprylem.

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorem ACE jest niezbędne.
W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.
Narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli wystąpiło narażenie na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek oraz czaszki. Należy dokładnie obserwować noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia.

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania produktu Toralis podczas karmienia piersią, ponieważ brak danych dotyczących stosowania lizynoprylu w tym okresie. Należy stosować inne leki, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Dotyczące torasemidu:
Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania torasemidu u kobiet w ciąży. Nie należy rutynowo stosować leków moczopędnych w leczeniu nadciśnienia i obrzęków u kobiet w ciąży, ponieważ mogą one zaburzać przepływ krwi przez łożysko, a tym samym wewnątrzmaciczny wzrost płodu.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Torasemid przenika przez barierę łożyskową u zwierząt (patrz punkt 5.3).
Nie zaleca się stosowania torasemidu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy torasemid przenika do mleka ludzkiego. Leki moczopędne w dużych dawkach, powodujących intensywną diurezę, mogą hamować wydzielanie mleka. Dlatego stosowanie torasemidu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz również punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, produkt Toralis może wywierać łagodny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Działanie to występuje szczególnie na początku leczenia lub podczas zmiany dawki, jak również podczas jednoczesnego spożycia alkoholu, jednakże zależy ono od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy, zaburzeń widzenia lub omdleń, które mogą być objawami niedociśnienia tętniczego.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia lizynoprylem (częstość określona jako często) to: kaszel, zawroty głowy, ból głowy, biegunka. Kaszel jest uporczywy i suchy.

W przypadku torasemidu, w zależności od przyjmowanej dawki i czasu trwania leczenia, często mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipowolemia, hipokaliemia, hiponatremia), a także kurcze mięśni, zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie oraz niektóre zmiany parametrów laboratoryjnych, np. zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi. Może wystąpić hipokaliemia, szczególnie w przypadku stosowania diety z małą ilością potasu, w czasie wymiotów i biegunki, w przypadku nadużywania leków przeczyszczających oraz u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby. Często, szczególnie na początku leczenia, mogą występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zmniejszenie apetytu.

Zaobserwowano, że dodanie inhibitora ACE do leku moczopędnego skutecznie łagodzi zaburzenia metaboliczne, takie jak hipokaliemia, które mogą występować podczas stosowania dużych dawek leku moczopędnego w monoterapii.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas leczenia lizynoprylem i torasemidem:

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Lizynopryl**	**Torasemid**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	rzadko	zakażenie dróg moczowych	-
Zaburzenia krwi i	rzadko	zmniejszenie stężenia	-

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Lizynopryl**	**Torasemid**
układu chłonnego		hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu	
	bardzo rzadko	zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, powiększenie węzłów chłonnych, choroba autoimmunologiczna	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	-	nasilenie zasadowicy metabolicznej, hipowolemia, hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszenie apetytu
	niezbyt często	hiperkaliemia	-
	rzadko	hiponatremia, dna moczanowa, hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną	-
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	omamy	-
	rzadko	wahania nastroju, splątanie, zmniejszenie libido, depresja, bezsenność	-
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, ból głowy	zawroty głowy, ból głowy
	niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	parestezja
	rzadko:	parestezja, nadmierna senność, zaburzenia smaku, zaburzenia węchu, omdlenie	-
Zaburzenia oka	rzadko	niewyraźne widzenie	-
	bardzo rzadko	-	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-
	bardzo rzadko	-	szumy uszne, utrata słuchu
Zaburzenia serca	niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, kołatania serca, tachykardia	-
	rzadko	dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca	-
	bardzo rzadko	-	powikłania zakrzepowo-zatorowe, splątanie,

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Lizynopryl**	**Torasemid**
			niedociśnienie tętnicze, jak również zaburzenia krążenia sercowego i mózgowego (w tym niedokrwienie serca i mózgu) wskutek zagęszczenia krwi - może to prowadzić do np. zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	objaw Raynauda	-
	rzadko	objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie), nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	kaszel	-
	niezbyt często	nieżyt błony śluzowej nosa	-
	rzadko	duszność, nacieki płucne, zapalenie krtani, zapalenie oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła	-
	bardzo rzadko	skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/ eozynofilowe zapalenie płuc	-
Zaburzenia żołądka i jelit	często	biegunka	ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie
	niezbyt często	nudności	suchość błony śluzowej jamy ustnej
	rzadko	ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, anoreksja, zaparcie, niestrawność, wzdęcie, wymioty	-
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	zapalenie wątroby – wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne, żółtaczka i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	wysypka, pokrzywka, świąd, nadmierna potliwość, łysienie, pęcherzyca, nadwrażliwość na światło, łuszczyca, obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Lizynopryl**	**Torasemid**
	bardzo rzadko	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry; zgłaszano wystąpienie zespołu, który może obejmować kilka lub wszystkie wymienione objawy: gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych, ból mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), zwiększona szybkość opadania krwinek czerwonych (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne	reakcje alergiczne (np. świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło), ciężkie reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	-	kurcze mięśni
	rzadko	ból pleców, ból stawów, kurcze mięśni, ból barku	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	-	u pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu (np. z powodu rozrostu gruczołu krokowego) zwiększone wytwarzanie moczu może prowadzić do zatrzymania moczu i nadmiernego rozciągnięcia pęcherza moczowego
	rzadko	mocznica, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek	-
	bardzo rzadko	skąpomocz/bezmocz	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	impotencja	-
	rzadko	ginekomastia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	rzadko	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	-	uczucie zmęczenia, osłabienie
	niezbyt często	osłabienie	-
	rzadko	uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej	-
Badania diagnostyczne	często	-	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Lizynopryl	Torasemid
			zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi; zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (np. gamma-glutamylotransferazy) we krwi
	niezbyt często	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	rzadko	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-
	bardzo rzadko	-	zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie liczby leukocytów

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Podejrzewane działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotyczące lizynoprylu:
Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawami przedawkowania inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Leczenie
Zalecanym leczeniem w przypadku przedawkowania jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylne

podanie katecholamin, jeśli takie leczenie jest dostępne. Jeżeli przyjęcie leku nastąpiło niedawno, należy dążyć do usunięcia lizynoprylu z organizmu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia bradykardii opornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Dotyczące torasemidu:
Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Typowy obraz zatrucia nie jest znany. W razie przedawkowania może wystąpić nasilona diureza, z niebezpieczeństwem utraty płynów i elektrolitów, co może powodować senność, splątanie, niedociśnienie tętnicze i zapaść krążeniową. Mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Leczenie
Specyficzna odtrutka nie jest znana. Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania wymagają zmniejszenia dawki lub odstawienia torasemidu, z jednoczesnym uzupełnieniem płynów i elektrolitów.
Torasemid nie może zostać usunięty z krążenia za pomocą dializy, zatem hemodializa nie przyspieszy jego eliminacji.
Leczenie hipowolemii: uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej.
Leczenie hipokaliemii: uzupełnienie niedoborów potasu.
Leczenie zapaści krążeniowej: pozycja przeciwwstrząsowa i leczenie przeciwwstrząsowe, jeśli jest konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki, kod ATC: C09BA03

Toralis stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych o uzupełniających się mechanizmach działania, w celu kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i objawami niewydolności serca np. obrzękami. Lizynopryl należy do grupy inhibitorów ACE, natomiast torasemid - do grupy diuretyków pętlowych. Lizynopryl i torasemid stosuje się w monoterapii, jak również w skojarzeniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Działanie obu substancji jest addytywne.
Lizynopryl może zmniejszać utratę potasu związaną ze stosowaniem torasemidu.

Dotyczące lizynoprylu:

Mechanizm działania
Lizynopryl jest inhibitorem peptydylo-dipeptydazy. Hamuje enzym konwertujący angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do peptydu zwężającego naczynia krwionośne, angiotensyny II. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, co prowadzi do osłabienia działania kurczącego naczynia krwionośne i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy

Działanie farmakodynamiczne
Podawanie lizynoprylu pacjentom z zastoinową niewydolnością serca zmniejsza następcze i wstępne obciążenie serca, powodując zwiększenie frakcji wyrzutowej serca bez wystąpienia tachykardii odruchowej. Ponadto, zaobserwowano zmniejszenie oporu naczyniowego i ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, a także objawów niewydolności serca oraz poprawę tolerancji wysiłku fizycznego.

Uważa się, że mechanizm, w wyniku którego lizynopryl obniża ciśnienie krwi, polega głównie na hamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak lizynopryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z nadciśnieniem i małą aktywnością reniny w osoczu. Enzym konwertujący angiotensynę jest identyczny z kininazą II, enzymem powodującym rozpad bradykininy. Nie wyjaśniono dotychczas, czy zwiększone stężenie bradykininy, peptydu o silnym działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, ma wpływ na działanie lecznicze lizynoprylu.

Badania hemodynamiczne prowadzone z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że obniżenie ciśnienia tętniczego spowodowane było zmniejszeniem oporu przepływu krwi w tętnicach obwodowych, czemu czasami towarzyszyła niewielka zmiana objętości wyrzutowej i częstości pracy serca. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących lizynopryl, obserwowano zwiększenie przepływu krwi w nerkach bez zmian w przesączaniu kłębuszkowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
U większości pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu pojedynczej dawki lizynoprylu rozpoczęło się po 1-2 godzinach; maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego wystąpiło po 6 godzinach. U niektórych pacjentów pożądane obniżenie ciśnienia tętniczego może nastąpić po 2 tygodniach leczenia. Podawanie zalecanej dawki raz na dobę zapewnia działanie przeciwnadciśnieniowe przez 24 godziny.

Lizynopryl jest skuteczny także w leczeniu długotrwałym. Nagłe przerwanie leczenia nie powoduje nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego ani znacznego zwiększenia powyżej wartości obserwowanych przed leczeniem.

Lizynopryl podawany w pojedynczej dawce dobowej od 20 mg do 80 mg był równie skuteczny u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 65 lat lub starszych), jak i u młodszych pacjentów. W badaniach klinicznych wiek pacjenta nie wpływał na bezpieczeństwo leczenia.

Leki działające na układ renina-angiotensyna (RA)
W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, potwierdzonymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie

zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dotyczące torasemidu:

Mechanizm działania
Torasemid jest diuretykiem pętlowym o działaniu natriuretycznym, hamującym transport jonów $Na^+/K^+/2Cl^-$ w obrębie grubego ramienia wstępującego pętli Henlego, co skutkuje hamowaniem wchłaniania zwrotnego jonów sodowych i chlorkowych w kanalikach nerkowych.
Torasemid obniża ciśnienie tętnicze poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. To działanie wynika z wyrównania zaburzonej równowagi elektrolitowej, głównie poprzez zmniejszenie aktywności wolnych jonów Ca^{2+} w komórkach mięśniowych tętnic u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z tego powodu kurczliwość i zdolność reagowania naczyń krwionośnych na endogenne substancje presyjne, np. katecholaminy, ulega prawdopodobnie zmniejszeniu. Jednakże, mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego torasemidu nie jest w pełni poznany.

Działanie farmakodynamiczne
W małych dawkach profil farmakodynamiczny torasemidu pod względem nasilenia i czasu trwania diurezy przypomina profil leków z grupy tiazydów. W większych dawkach torasemid wywołuje szybką diurezę w sposób zależny od dawki (tzw. diuretyk o wysokim pułapie).

U ludzi działanie moczopędne rozpoczyna się szybko po podaniu doustnym, początek diurezy występuje w ciągu 1 godziny, >50% całkowitej natriurezy pojawia się w ciągu pierwszych 3 godzin, a diureza utrzymuje się od 6 do 12 godzin. U zdrowych ochotników, w zakresie dawek 5-100 mg, obserwowano zwiększenie diurezy proporcjonalne do logarytmu dawki („diuretyk o wysokim pułapie"). Diurezę można także uzyskać w przypadkach niedostatecznego działania innych leków moczopędnych (np. tiazydów działających na kanalik dalszy), np. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Dzięki swoim właściwościom, torasemid zmniejsza obrzęki. U pacjentów z niewydolnością serca, torasemid powoduje łagodzenie objawów, jak również poprawia czynność mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.
Po podaniu doustnym działanie przeciwnadciśnieniowe torasemidu rozwija się powoli w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a maksymalne działanie hipotensyjne osiągane jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Toralis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca (patrz punkt 4.2, Dzieci i młodzież).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące lizynoprylu:

Wchłanianie
Po podaniu doustnym lizynoprylu maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu około 7 godzin. Na podstawie odzysku z moczu ustalono, że w zakresie badanych dawek (5-80 mg), średni współczynnik wchłaniania lizynoprylu wynosi około 25%, ze zmiennością międzyosobniczą wynoszącą 6 - 60%. U pacjentów z niewydolnością serca całkowita biodostępność jest zmniejszona o około 16%. Obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja
Lizynopryl nie wiąże się z białkami surowicy z wyjątkiem krążącego enzymu konwertującego angiotensynę. Wiązanie z białkami dla tego inhibitora ACE oszacowano na 10%. Badania na szczurach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm i eliminacja
Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Wykazano, że oprócz przesączania kłębuszkowego, lizynopryl podlega wydzielaniu kanalikowemu. Podczas podawania dawek wielokrotnych, efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Wykres stężenia w surowicy charakteryzuje się wydłużoną fazą końcową, która nie przyczynia się do kumulacji leku w organizmie. Ta ostatnia faza jest prawdopodobnie wynikiem wysycenia wiązania z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością wątroby powodują zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (o około 30%, na podstawie odzysku z moczu), ale zwiększenie narażenia (o około 50%), wynikające ze zmniejszonego klirensu, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale staje się to klinicznie istotne dopiero, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min. W łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min), średnia wartość AUC była zwiększona jedynie o 13%, podczas gdy w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) obserwowano 4,5- krotne zwiększenie średniej wartości AUC.
Lizynopryl można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W ciągu 4 godzin hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejsza się średnio o 60%, w przypadku klirensu dializy wynoszącego 40 - 55 ml/ min.

Niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca narażenie na lizynopryl jest większe w porównaniu z osobami zdrowymi (zwiększenie AUC o około 125%), jednak na podstawie odzysku lizynoprylu z moczu stwierdzono, że wchłanianie jest zmniejszone o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe stężenia leku we krwi i większe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (zwiększenie o około 60%) w porównaniu z osobami młodszymi

Dotyczące torasemidu:

Wchłanianie
Po podaniu doustnym torasemid wchłania się szybko i niemal całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po około 1 godzinie.

Dystrybucja
Torasemid wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi od 12 do 15 litrów.

Metabolizm
Torasemid metabolizowany jest do trzech metabolitów: M1, M3 i M5 poprzez stopniowe utlenianie i hydroksylację lub hydroksylację pierścienia.

Eliminacja
U zdrowych osób końcowy okres półtrwania torasemidu i jego metabolitów wynosi 3 do 4 godzin. Klirens całkowity torasemidu wynosi 40 ml/min, a klirens nerkowy około 10 ml/min. Około 80% podanej dawki wydalane jest przez kanaliki nerkowe jako torasemid i jego metabolity: torasemid 24%, M1 12%, M3 3%, M5 41%.

Niewydolność nerek
W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji torasemidu pozostaje niezmieniony.

Jednoczesne podawanie lizynoprylu i torasemidu nie ma wpływu na ich biodostępność. Tabletka produktu złożonego jest równoważna biologicznie do jednoczesnego podawania oddzielnych tabletek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lizynopryl i torasemid to substancje czynne, dla których uzyskano szerokie doświadczenie kliniczne, zarówno podczas stosowania oddzielnie, jak i w skojarzeniu. Wszystkie istotne informacje dla lekarza są podane w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Dotyczące lizynoprylu:
Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako grupa leków, wywierają niepożądany wpływ na późny rozwój płodu, prowadzący do obumarcia płodu i wystąpienia wad wrodzonych, zwłaszcza czaszki. Opisywano również działanie fetotoksyczne, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwały przewód tętniczy. Uznaje się, że te zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo są wynikiem niedokrwienia na skutek niedociśnienia u matki i zmniejszenia przepływu krwi pomiędzy łożyskiem i płodem oraz zmniejszenia podaży tlenu i składników odżywczych do płodu.

Dotyczące z torasemidu:
Zmiany obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym dużych dawek, prowadzonych na psach i szczurach, są związane z nasilonym działaniem farmakodynamicznym (moczopędnym). Zmiany te obejmowały zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika oraz zmiany w nerkach, takie jak poszerzenie kanalików nerkowych i śródmiąższowe zapalenie nerek. Wykazano, że wszystkie zmiany spowodowane działaniem leku były odwracalne.

Badania toksycznego wpływu na rozród, prowadzone na szczurach, nie wykazały działania teratogennego, ale po podaniu dużych dawek ciężarnym samicom królików obserwowano wady rozwojowe płodów. Nie obserwowano wpływu na płodność.

Torasemid nie wykazuje działania mutagennego. Badania potencjalnego działania rakotwórczego na szczurach i myszach nie wykazały potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol E421
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Toralis, 10 mg + 5 mg, tabletki
Jeden blister zawiera 15 tabletek.
Wielkości opakowania: 30, 60 lub 90 tabletek.

Toralis, 10 mg + 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, tabletki
Jeden blister zawiera 10 tabletek.
Wielkości opakowania: 30, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24540, 24541, 24542, 24543

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.02.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.12.2019