

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolirasim 10 mg/5 mg tablety

Tolirasim 10 mg/10 mg tablety

Tolirasim 20 mg/5 mg tablety

Tolirasim 20 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tolirasim 10 mg/5 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a torasemidum 5 mg.

Tolirasim 10 mg/10 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a torasemidum 10 mg.

Tolirasim 20 mg/5 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a torasemidum 5 mg.

Tolirasim 20 mg/10 mg tablety: jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a torasemidum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tolirasim 10 mg/5 mg tablety: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety, na obou stranách hladké, o průměru 8,2 mm.

Tolirasim 10 mg/10 mg tablety: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety, se značením „L10T10“ vyraženým na jedné straně a hladké na straně druhé, o průměru 11,0 mm.

Tolirasim 20 mg/5 mg tablety: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety, s rýhou a dvojitým značením „LT“ vyraženým na jedné straně a hladké na straně druhé, o průměru 11,0 mm.

Tolirasim 20 mg/10 mg tablety: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety, se značením „L20T10“ vyraženým na jedné straně a hladké na straně druhé, o průměru 11,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba městnavého srdečního selhání jakožto substituční léčba u pacientů, jejichž příznaky včetně edémů jsou dostatečně regulovány kombinací lisinoprilu a torasemidu, které se podávají ve stejné dávce, ale jako dvě samostatné tablety.

- Léčba městnavého srdečního selhání a esenciální hypertenze jakožto substituční léčba u pacientů, jejichž příznaky srdečního selhání včetně edémů a krevní tlak jsou dostatečně regulovány kombinací lisinoprilu a torasemidu, které se podávají ve stejné dávce, ale jako dvě samostatné tablety.

Tolirasim je indikován u dospělých pacientů.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně.

Pacientům je nutné před převedením na léčbu přípravkem Tolirasim podávat neměnnou dávku současně podávaných monokomponent. U dávkování přípravku Tolirasim je nutné vycházet z dávek jednotlivých složek kombinace v době změny léčby.

Tolirasim není možné podávat na začátku léčby srdečního selhání a/nebo hypertenze.

Pokud je nutné změnit dávku, musí být dávkovací režim stanoven individuálně, a to podle jednotlivých složek – lisinoprilu a torasemidu, a poté je možné přejít na přípravek Tolirasim. Dávky každé složky je nutné stanovit individuálně podle profilu pacienta a regulace příznaků srdečního selhání a/nebo krevního tlaku

### *Pediatrická populace*

Přípravek Tolirasim se u pediatrické populace nepoužívá.

### *Starší pacienti*

V klinických studiích nebyla pozorována změna v účinnosti nebo bezpečnosti lisinoprilu související s věkem. Pokud pokročilý věk souvisí se sníženou funkcí ledvin, udržovací dávka lisinoprilu se upravuje podle reakce krevního tlaku. Žádné zvláštní úpravy dávkování u torasemidu nejsou nutné.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je léčbu nutné provádět opatrně, protože koncentrace torasemidu v plazmě mohou být zvýšené.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Udržovací dávku je třeba upravit podle hodnot krevního tlaku. Lisinopril se z plazmy eliminuje hemodialýzou. Pacientům po dialýze je nutné podat dostatečnou dávku lisinoprilu.

### Způsob podání

Jelikož strava nemá na absorpci lisinoprilu a torasemidu žádný vliv, lze přípravek Tolirasim podávat s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Tolirasim se doporučuje užívat každý den ve stejnou dobu (např. ráno).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na lisinopril, torasemid nebo deriváty sulfonylmočoviny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1  
Těhotenství a kojení.

#### **V případě lisinoprilu:**

- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE.
- Dědičný (idiopatický) angioedém.
- Současné užívání přípravků obsahujících aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.4 a 4.5)
- Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Lisinopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Druhé a třetí trimestry těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

#### **V případě torasemidu:**

- Selhání ledvin s anurií
- Jaterní kóma a prekóma
- Hypotenze
- Hypovolemie
- Hyponatremie
- Hypokalemie
- Významné poruchy močení (např. z důvodu hypertrofie prostaty).

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

#### **V případě lisinoprilu:**

##### *Symptomatická hypotenze*

U pacientů se stabilní hypertenzí, kteří již lisinopril užívají, se vzácně vyskytuje symptomatická hypotenze. Hypotenze se s větší pravděpodobností vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezení příjmu soli v potravě, dialýze, průjmu nebo zvracení (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se srdečním selháním s přidruženou renální insuficiencí nebo bez ní, byla pozorována symptomatická hypotenze. Symptomatická hypotenze byla pozorována zejména u pacientů s těžšími stupni srdečního selhání, což se projevuje použitím vysokých dávek diuretik, hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. V těchto případech se má po každé úpravě lisinoprilu a (nebo) diuretik často kontrolovat krevní tlak.

Podobně je třeba postupovat u pacientů s ischemickým srdečním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jestliže nastane hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže na zádech a pokud je to nutné, je mu možné aplikovat intravenózní infuzi 0,9% roztoku chloridu sodného. Jakmile krevní tlak po zvýšení objemu stoupne, nevyžaduje přechodná hypotenzní reakce přerušování léčby.

U některých pacientů s měštnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, se může při podání lisinoprilu objevit další snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek lze

očekávat a není obvykle důvodem pro přerušení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutná dávka snížit nebo lisinopril vysadit.

#### *Stenóza aortální chlopně a (nebo) hypertrofická kardiomyopatie*

Inhibitory ACE stejně jako jiné vazodilatační léky je nutné u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory podávat s opatrností.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin a závažným srdečním selháním může inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron tuto poruchu zhoršit. V takových případech byla pozorována snížená diuréza a přírůstkové zvýšení hladiny kreatininu v krevní plazmě, které byly reverzibilní po přerušení léčby lisinopilem. V této situaci bylo hlášeno akutní selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení hladiny močoviny v krvi a sérového kreatininu, což bylo po přerušení léčby obvykle reverzibilní. Zvýšení hladin močoviny a kreatininu v séru je obvyklé u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. U některých pacientů s esenciální hypertenzí se obvykle objevilo mírné nebo přechodné zvýšení hladin močoviny a kreatininu v séru, což bylo po přerušení podávání lisinoprilu reverzibilní bez léčby. Popsané poruchy se vyskytly častěji, když se podával lisinopril současně s diuretiky, nebo u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávkování a (nebo) přerušení podávání diuretik a (nebo) lisinoprilu.

#### *Neutropenie/agranulocytóza*

Neutropenie a agranulocytóza byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE a s větší pravděpodobností se vyskytly u pacientů se současnou poruchou funkce ledvin nebo onemocněním pojiva a cév. Neutropenie a agranulocytóza jsou po přerušení podávání inhibitorů ACE reverzibilní. Horečka, bolest v krku nebo lymfadenopatie u pacientů léčených lisinopilem mohou být způsobeny leukopenií.

Doporučuje se pravidelné monitorování morfologie krve.

#### *Hypersenzitivita/angioedém*

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně lisinoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivek a (nebo) hrtanu. Tyto obtíže se mohou projevit kdykoli v průběhu léčby. V takových případech je nutné lisinopril ihned vysadit a pacienta hospitalizovat do úplného vymizení příznaků, nejméně 12–24 hodin.

Dokonce i v těch případech, kdy se objeví pouze otok jazyka bez dýchacích obtíží, může být třeba pacienty sledovat déle, neboť léčba pomocí antihistaminik a kortikosteroidů nemusí být dostatečná. Úmrtí v důsledku angioedému v souvislosti s otokem hrtanu nebo jazyka byla hlášena velmi vzácně. V případě, kdy dojde k postižení jazyka, hlasivek nebo hrtanu, je pravděpodobná obstrukce dýchacích cest, a to zejména u pacientů s prodělanou operací dýchacích cest. V takových případech je nutné zahájit akutní léčbu, která spočívá v subkutánním podání 0,3 ml až 0,5 ml epinefrinu v koncentraci 1 : 1 000, aby se dýchací cesty udržely průchozí.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitřilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitřilem / valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce lisinoprilu. Léčbu lisinopilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitřilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

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

U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisí s léčbou inhibitory ACE, může při užívání inhibitoru ACE existovat vyšší riziko angioedému (viz bod 4.3)

#### *Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů*

Anafylaktické reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití vysokopropustných membrán (např. AN69) a současně léčených inhibitory ACE. U těchto pacientů má být zváženo použití jiného typu dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### *Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)*

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během LDL aferézy natrium-dextran-sulfátem vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Po dočasném přerušení podávání inhibitoru ACE před každou procedurou nebyly pozorovány žádné anafylaktoidní reakce.

#### *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace jedem blanokřídlých*

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých občas došlo k životu ohrožujícím anafylaktoidním reakcím. V některých případech se těmto reakcím zabránilo dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném podání inhibitoru ACE se znovu objevily.

#### *Cholestatická žloutenka, fulminantní hepatitida*

Podání inhibitorů ACE velmi vzácně souviselo se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v život ohrožující fulminantní hepatitidu. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení hladin jaterních enzymů, mají přerušit užívání lisinoprilu a mají se u nich kontrolovat jaterní funkce až do zotavení.

#### *Sérové kalium*

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit.

U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

#### *Hypoglykemie*

Pacienti s diabetem léčenými perorálními antidiabetiky nebo inzulínem je nutné informovat o nezbytnosti glykemické kontroly kvůli hypoglykémii, a to zejména během prvního měsíce léčby inhibitory ACE (viz bod 4.5).

#### *Kašel*

V průběhu léčby inhibitory ACE byl hlášen výskyt kašle. Tento kašel je obvykle neproduktivní, dlouhodobý, zhoršující se během noci a ustupuje po přerušení léčby. Kašel způsobený inhibitory ACE je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnóze kašle (viz také bod 4.8).

#### *Operace/anestezie*

Blokováním tvorby angiotenzinu II a kompenzačním uvolňováním reninu lisinopril narušuje systém renin-angiotenzin-aldosteron, což u pacientů podstupujících anestezii nebo rozsáhlou operaci zvyšuje riziko hypotenze. Hypotenzi je nutné léčit a předcházet jí zvýšením objemu.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### *Lithium*

Obecně se nedoporučuje kombinace lithia a lisinoprilu (viz bod 4.5)

#### *Rasa*

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u černošských pacientů než u pacientů jiné rasy. Stejně jako jiné inhibitory ACE i lisinopril může být méně účinný při snižování krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s pacienty jiné rasy, možná kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u černošské populace s hypertenzí.

#### *Těhotenství*

Léčba inhibitory ACE se nemá zahajovat během těhotenství. Není-li pokračování v léčbě inhibitory ACE považováno za nezbytné, musí být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má doložen bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, má být léčba inhibitory ACE okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, zahájena jiná léčba (viz body 4.3 a 4.6).

#### **V případě torasemidu:**

Při dlouhodobé léčbě torasemidem se doporučuje pravidelné monitorování rovnováhy elektrolytů a hladin glukózy, kyseliny močové, kreatininu a lipidů v krvi.

Protože se může objevit zvýšená hladina glukózy v krvi, doporučuje se u pacientů s latentním nebo manifestním diabetem mellitem pečlivé monitorování metabolismu sacharidů.

Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s léčbou torasemidem se užívání přípravku Tolirasim nedoporučuje při následujících zdravotních stavech:

- Dna

- Srdeční arytmie (např. sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda II. a III. stupně)
- Patologické změny acidobazické rovnováhy
- Současná léčba lithiem, aminoglykosidy, cefalosporiny
- Patologické změny krvinek (např. trombocytopenie nebo anemie u pacientů bez renálního selhání)
- Renální selhání jako důsledek nefrotoxických látek

Užívání torasemidu může zapříčinit pozitivní výsledky při dopingových kontrolách. Užívání torasemidu jakožto dopingové látky se může stát zdraví nebezpečné.

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

##### **V případě lisinoprilu:**

*Potrava:* Přítomnost potravy neovlivňuje biologickou dostupnost lisinoprilu.

##### *Antihypertenziva*

Současné podávání s jinými antihypertenzivy (např. glycerol-trinitrát a jiné nitráty či jiné vazodilatační látky) může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.

Po přidání diuretika pacientovi užívajícímu lisinopril je antihypertenzní účinek obvykle aditivní (viz bod 4.4).

Data z klinických hodnocení ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo přímých inhibitorů reninu, jako je aliskiren, je spojena s vyšší frekvencí hypotenze, hyperkalemie a sníženou renální funkcí (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS. Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1).

Zejména se nemají používat inhibitory ACE současně s blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetickou nefropatií. Užívání aliskirenu současně buď s inhibitorem ACE, nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem nebo se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

##### *Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium*

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

##### *Cyklosporin*

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

#### *Heparin*

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

#### *Stolní sůl*

Konzumace nadměrného množství soli může snížit antihypertenzní působení lisinoprilu.

#### *Lithium*

Lisinopril může zpomalit eliminaci lithia a zvýšit jeho toxicitu. Podávání lisinoprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, mají se v případě nutnosti pečlivě monitorovat hladiny sérového lithia a snížit dávky lithia (viz bod 4.4).

#### *Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2*

Nesteroidní protizánětlivé léky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 mohou snížit antihypertenzní účinek diuretik a jiných antihypertenzních léků včetně lisinoprilu.

Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 může vést k vyššímu riziku zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení hladin sérového draslíku, zejména u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Kombinaci těchto léků je nutné podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Po zahájení současné léčby inhibitory ACE a léky NSAID se mají pacienti adekvátně hydratovat a dále se má zvážit pravidelné monitorování funkce ledvin.

#### *Zlato*

U pacientů léčených injekčním přípravkem zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE, včetně lisinoprilu, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky vazodilatace včetně zrudnutí obličeje, nauzey, zvracení a hypotenze).

#### *Tricyklická antidepressiva/antipsychotika/anestetika*

Současné podávání určitých anestetik, tricyklických antidepressiv a antipsychotik s inhibitory ACE může vést k dalšímu snižování krevního tlaku (viz bod 4.4).

#### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

#### *Imunosupresiva*

Cytotoxické léky a systémové kortikosteroidy zvyšují riziko rozvoje leukopenie.

#### *Antidiabetika*

Epidemiologické studie ukazují, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulíny, perorální antidiabetika) může podpořit účinky snižující hladinu glukózy v krvi, a tím i riziko hypoglykemie. Tento jev se s vyšší pravděpodobností objevuje během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### *Aktivátory tkáňového plazminogenu*

Současná léčba pomocí aktivátorů tkáňového plazminogenu může zvýšit riziko angioedému.

#### *Léky zvyšující riziko angioedému*

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

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

#### *Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)*

U pacientů současně léčených kotrimoxazolem (trimethoprim/sulfamethoxazol) může být vyšší riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

#### *Jiné látky*

Lisinopril lze používat současně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolitiky, beta-blokátory a/nebo nitráty.

Pokud byl lisinopril používán současně s propranololem, digoxinem nebo hydrochlorothiazidem, nevyskytly se žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

#### **V případě torasemidu:**

Účinek současně podávaných antihypertenziv mohou být zesílen.

Nedostatek draslíku způsobený torasemidem může vyvolat nebo zhoršit příznaky digitalisové intoxikace.

Torasemid může snížit účinky antidiabetik.

Probenecid a nesteroidní protizánětlivé léky (např. indometacin, kyselina acetylsalicylová) mohou snížit diuretický a antihypertenzní účinek torasemidu.

U pacientů užívajících vysoké dávky salicylátů se může zvýšit salicylátová toxicita pro centrální nervovou soustavu.

Torasemid, zejména ve vysokých dávkách, může zesílit následující nežádoucí účinky: ototoxické a nefrotoxické účinky aminoglykosidových antibiotik (např. kanamycin, gentamicin, tobramycin), přípravků s cisplatinou a nefrotoxické účinky cefalosporinů.

Torasemid může zesílit účinky theofylinu a myorelaxancií obsahujících kurare.

Může se zvýšit kaliuretický účinek mineralokortikoidů, glukokortikoidů a laxativ.

Koncentrace sérového lithia se mohou zvýšit, pokud se lithium podává současně s torasemidem, což vede ke zvýšené toxicitě lithia.

Torasemid může snížit vazokonstrikční účinek katecholaminů (např. epinefrin, norepinefrin).

Současná léčba pomocí kolestyraminu může snížit absorpci perorálního torasemidu, a tím snížit jeho účinek.

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

Užívání léčivého přípravku je během těhotenství a kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud je to nutné, je třeba během těhotenství a kojení zavést jinou léčbu s lépe doloženým bezpečnostním profilem.

### **V případě lisinoprilu:**

#### Těhotenství

Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není nedoporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Ženy ve fertilním věku musí během léčby lisinoprilem používat účinnou antikoncepci.

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po expozici inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Není-li pokračování v léčbě inhibitory ACE považováno za nezbytné, musí být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má doložený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství.

Je-li diagnostikováno těhotenství, má být léčba inhibitory ACE okamžitě ukončena a v případě potřeby je třeba zahájit jinou vhodnou léčbu.

Je známo, že expozice inhibitoru ACE v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, opožděná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud dojde od druhého trimestru těhotenství k expozici inhibitorům ACE, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí být důkladně sledovány kvůli možné hypotenzi.

#### Kojení

Podávání léčivého přípravku se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání lisinoprilu během kojení a je vhodnější používat jiné možnosti léčby, které mají lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, zejména u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

### **V případě torasemidu:**

#### Těhotenství

Údaje o podávání torasemidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Diuretika nejsou vhodná pro běžnou léčbu hypertenze a edému během těhotenství, neboť mohou ovlivnit perfuzi placenty, a tím i nitroděložní růst.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Torasemid přecházel u zvířat placentární bariéru (viz bod 5.3).

Podávání torasemidu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se torasemid vylučuje do lidského mateřského mléka. Diuretika působící ve vysokých dávkách silnou diurézu mohou inhibovat produkci mateřského mléka. Proto je podávání torasemidu v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz také bod 5.3).

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

Stejně jako u jiných antihypertenziv mohou mít přípravky založené na kombinaci lisinopril–torasemid malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zejména na začátku léčby nebo při úpravě dávky a také pokud se užívají v kombinaci s alkoholem, ale tyto účinky závisí na citlivosti jedince.

Při řízení nebo obsluhování strojů je třeba vzít v úvahu, že se občas mohou objevit závratě, poruchy zraku nebo synkopa, což mohou být známky hypotenze.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků je vymezena pomocí následujících pravidel:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Lisinopril nejčastěji přivodil následující nežádoucí účinky (frekvence vyhodnocena jako častá): kašel, závrať, bolesti hlavy, průjem. Kašel je perzistentní a neproduktivní.

V případě torasemidu a v závislosti na dávkování a době trvání léčby mohou nastat časté poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy (hypovolemie, hypokalemie, hyponatremie), svalové křeče, závrať, bolest hlavy, únava, astenie a některé změny laboratorních parametrů, např. zvýšená hladina kyseliny močové či zvýšená hladina glukózy v krvi. Hypokalemie se může objevit během zvracení, průjmu, v případě nadměrného užívání laxativ a u pacientů s chronickou poruchou funkce jater, zejména pokud přijímají stravu s nízkým obsahem draslíku. Často se mohou objevit gastrointestinální poruchy a snížená chuť k jídlu, zejména na začátku léčby.

Bylo pozorováno, že přidáním inhibitoru ACE k diuretikum se účinně tlumí metabolické poruchy, jako je hypokalemie, která se může vyskytnout z důvodu diuretické monoterapie vysokými dávkami.

Během léčby lisinopilem a torasemidem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Frekvence	Lisinopril	Torasemid
Infekce a infestace	vzácné	infekce močových cest	-
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	snížení hodnot hemoglobinu a hematokritu	-
	velmi vzácné	útlum kostní dřeně, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), hemolytická anemie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění	-
Poruchy metabolismu a výživy	časté	-	zhoršení metabolické alkalózy, hypovolemie, hypokalemie, hyponatremie, snížená chuť k jídlu
	méně časté	hyperkalemie	-

	vzácné	hyponatremie, dna, hypoglykemie u pacientů s diabetem léčených antidiabetiky nebo inzulinem	-
Psychiatrické poruchy	méně časté	halucinace	-
	vzácné	změny nálad, zmatenost, snížené libido, deprese, insomnie	-
Poruchy nervového systému	časté	závrať, bolest hlavy	závrať, bolest hlavy
	méně časté	cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	parestezie
	vzácné	parestezie, hypersomnie, dysgeuzie, parosmie, synkopa	-
Poruchy oka	vzácné	rozmazané vidění	-
	velmi vzácné	-	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	vertigo	-
	velmi vzácné	-	tinitus, ztráta sluchu
Srdeční poruchy	méně časté	infarkt myokardu, palpitace, tachykardie	-
	vzácné	angina pectoris, arytmie	-
	velmi vzácné	-	z důvodu hemokoncentrace se mohou objevit tromboembolické komplikace, zmatenost, hypotenze, dále srdeční poruchy a poruchy centrálního krevního oběhu (včetně ischemie srdce a mozku). To může vést např. k arytmiím, angině pectoris, akutnímu infarktu myokardu nebo synkopě.
Cévní poruchy	méně časté	Raynaudův fenomén	-
	vzácné	ortostatický účinek (včetně hypotenze), zrudnutí	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	kašel	-
	méně časté	rinitida	-
	vzácné	dušnost, pulmonální infiltráty, laryngitida, bronchitida, ucpaný nos, faryngeální bolest	-
	velmi vzácné	bronchospasmus, sinusitida, alergická	-

		alveolitida/eozinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem	bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, zácpa
	méně časté	nauzea	sucho v ústech
	vzácné	bolest břicha, sucho v ústech, anorexie, zácpa, dyspepsie, flatulence, zvracení	-
	velmi vzácné	pankreatitida, intestinální angioedém	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	hepatitida – buď hepatocelulární, nebo cholestatická, žloutenka a selhání jater (viz bod 4.4)	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	vyrážka, kopřivka, svědění, hyperhidróza, alopecie, pemfigus, fotosenzitivita, psoriáza, angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivek a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	-
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme major, kožní pseudolymfom. Byl hlášen soubor příznaků, který může zahrnovat několik nebo všechny následující příznaky: horečku, vaskulitidu, myalgii, artralgie/artritidu, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšenou rychlost sedimentace červených krvinek (ESR), eozinofilii a leukocytózu, vyrážku, fotosenzitivitu nebo jiné dermatologické projevy.	alergické reakce (např. svědění, exantém, fotosenzitivita), závažné kožní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	-	svalové křeče
	vzácné	bolest zad, artralgie, svalové křeče, bolest ramen	-

Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	-	U pacientů s poruchou močení (např. z důvodu hyperplazie prostaty) může zvýšená produkce moči vést k retenci moči a nadměrnému roztažení močového měchýře.
	vzácné	uremie, porucha funkce ledvin, akutní selhání ledvin	-
	velmi vzácné	oligurie/anurie	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	impotence	-
	vzácné	gynekomastie	-
Endokrinní poruchy	vzácné	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	-	únava, astenie
	méně časté	astenie	-
	vzácné	únava, bolest na hrudi	-
Vyšetření	časté	-	zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu v krvi, zvýšení hladin určitých jaterních enzymů (např. gama-glutamyltransferázy) v krvi
	méně časté	zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů	zvýšení hladin močoviny a kreatininu v krvi
	vzácné	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	-
	velmi vzácné	-	snížený počet trombocytů, erytrocytů a leukocytů

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

Podezření na nežádoucí účinky lze také hlásit držiteli rozhodnutí o registraci.

## 4.9 Předávkování

### V případě lisinoprilu:

#### *Příznaky a známky*

O předávkování u člověka jsou k dispozici omezené údaje. Mezi příznaky související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závrať, úzkost a kašel.

#### *Léčba*

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze běžného fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze se má pacient umístit do protišokové polohy. Může být také zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo intravenózními katecholaminy, pokud je dostupná. Pokud k předávkování došlo před krátkým časem, je vhodné provést opatření za účelem eliminace lisinoprilu (např. vyvolání zvracení, výplach žaludku, podání absorbentů a síranu sodného). Lisinopril je možné odstranit z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Je nutné nepřetržitě monitorovat životní funkce, koncentrace sérových elektrolytů a kreatininu.

### V případě torasemidu:

#### *Příznaky a známky*

Není znám žádný typický obraz intoxikace. Při předávkování se může objevit výrazná diuréza s nebezpečím ztráty tekutin a elektrolytů, což může vést k somnolenci, zmatenosti, hypotenzii a oběhovému kolapsu. Mohou se objevit gastrointestinální poruchy.

#### *Léčba*

Není známo žádné konkrétní antidotum. Příznaky a známky předávkování vyžadují snížení dávky nebo vysazení torasemidu a současně doplnění tekutin a elektrolytů.

Torasemid není dialyzovatelný, a proto hemodialýza eliminaci neurychlí.

Léčba při hypovolemii: substituce objemu.

Léčba při hypokalemii: substituce draslíku.

Léčba oběhového kolapsu: protišoková poloha a protišoková léčba, pokud je nezbytná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a diuretika, lisinopril a diuretika, ATC kód: C09BA03

Tolirasim kombinuje dvě složky s komplementárními mechanismy pro regulaci krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí a příznaky srdečního selhání, např. edému. Lisinopril patří do skupiny inhibitorů ACE a torasemid – do skupiny kličkových diuretik. Lisinopril a torasemid se používají samostatně i současně k léčbě hypertenze a srdečního selhání, kde jsou jejich účinky přibližně aditivní.

Lisinopril může zmírnit ztrátu draslíku spojenou s torasemidem.

## V případě lisinoprilu:

### Mechanismus účinku

Lisinopril je inhibitor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzin konvertující enzym (ACE), který katalyzuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II také stimuluje sekreci aldosteronu z kůry nadledvin. Inhibice ACE vede ke snížení koncentrací angiotenzinu II, což vede k poklesu vazopresní aktivity a snížení sekrece aldosteronu. Snížená koncentrace aldosteronu může vést ke zvýšení koncentrace sérového draslíku.

### Farmakodynamické účinky

Podáním lisinoprilu pacientům s městnavým srdečním selháním se snižuje dotížení (afterload) a předtížení (preload) srdce, což vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji bez reflexní tachykardie. Dále bylo pozorováno snížení systémové cévní rezistence a tlak v plicnici v zaklínění a také příznaky srdečního selhání včetně zlepšení tolerance cvičení.

Zatímco se mechanismem, díky kterému lisinopril snižuje krevní tlak, rozumí zejména potlačení systému renin-angiotenzin-aldosteron, lisinopril je antihypertenzní látka i u pacientů s nízkoreninovou hypertenzí. ACE je identický s kininázou II, enzymem rozkládajícím bradykinin. Je třeba objasnit, hrají-li zvýšené hladiny bradykininu, potentního vazodilatačního peptidu, v terapeutickém účinku lisinoprilu nějakou roli.

Hemodynamické studie provedené u pacientů s esenciální hypertenzí ukázaly, že ke snížení krevního tlaku došlo z důvodu snížení rezistence krevního toku periferními arteriemi, což bylo někdy doprovázeno malou změnou v objemu ejekce a srdeční frekvence. V klinické studii pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni lisinoprilem, se objevilo zvýšení v průtoku krve ledvinami bez změn glomerulární filtrace.

### Klinická účinnost a bezpečnost

U většiny pacientů účastnících se klinických hodnocení začalo působení antihypertenziv po 1–2 hodinách po podání jednorázové perorální dávky lisinoprilu, maximální snížení krevního tlaku nastalo po 6 hodinách. U některých pacientů se po 2 týdnech léčby může objevit očekávané snížení krevního tlaku. Podání léku v doporučených dávkách jednou denně vyvíjí jeho antihypertenzní působení během 24 hodin.

Lisinopril je také účinný při dlouhodobé léčbě. Náhlé přerušení léčby nevedlo k okamžitému zvýšení krevního tlaku a významnému zvýšení tlaku nad hodnoty naměřené před léčbou.

Lisinopril podaný starším pacientům (65 let a více) s hypertenzí ve formě jednorázové denní dávky 20 až 80 mg byl stejně účinný jako u mladších pacientů. V klinických hodnoceních neměl pacientův věk žádný vliv na bezpečnost užívání.

### *Aktivní látky systému renin-angiotenzin (RAS)*

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 angiotenzin II. Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem

2. typu se známky 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 i pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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 blokátorem receptorů pro angiotenzin 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.

### **V případě torasemidu:**

#### Mechanismus účinku

Torasemid je klíčkové diuretikum působící natriureticky v lumen silné vzestupné části Henleho kličky, kde inhibuje přenašečový systém  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , což inhibuje renální tubulární reabsorpci sodíku a chloridu.

Torasemid snižuje krevní tlak snížením periferní rezistence. U pacientů s hypertenzí je tento účinek způsoben normalizací narušené rovnováhy elektrolytů, zejména z důvodu snížené aktivity volných iontů  $\text{Ca}^{2+}$  v arteriálních svalových buňkách. Zvýšená schopnost kontrakce a citlivost cév na endogenní presorické látky, např. katecholaminy je tímto pravděpodobně snížena. Mechanismus antihypertenzního působení torasemidu však není zcela objasněn.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický profil torasemidu při nízkých dávkách je podobný thiazidové skupině ve smyslu úrovně diurézy a jejího trvání. Torasemid ve vyšších dávkách indukuje silnou diurézu způsobem závislým na dávkování s vysokým stropem účinku.

U člověka nastupuje po perorálním podání diuretický účinek rychle, začátek diurézy se objevuje do 1 hodiny, přičemž více než 50 % celkové natriurézy je dosaženo během prvních 3 hodin a diuréza trvá kolem 6 až 12 hodin. U zdravých dobrovolníků bylo v rozsahu dávkování 5–100 mg pozorováno zvýšení diurézy úměrné k logaritmu dávky („vysoký strop působení“). Diuréza se může vyskytnout, pokud jiná diuretika (např. distálně působící thiazidy) působí nedostatečně, např. při poruše funkce ledvin.

Díky těmto vlastnostem redukuje torasemid edémy. Při srdečním selhání torasemid zmírňuje příznaky a tím, že snižuje předtížení a dotížení, přináší zlepšení funkčních podmínek myokardu.

Antihypertenzní účinek torasemidu po perorálním podání má v prvním týdnu léčby pomalý nástup a maximálního hypotenzního účinku dosahuje nejpozději asi po 12 týdnech.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tolirasim u všech podskupin pediatrické populace v léčbě hypertenze a srdečního selhání (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### V případě lisinoprilu:

#### Absorpce

Po perorálním podání lisinoprilu se maximální sérové koncentrace objevují asi během 7 hodin. Na základě záchytu v moči je průměrný rozsah absorpce lisinoprilu přibližně 5 % s variabilitou 6–60 % mezi pacienty v rámci hodnoceného rozsahu dávkování (5–80 mg). Absolutní biologická dostupnost se snižuje přibližně na 16 % u pacientů se srdečním selháním. Absorpce lisinoprilu není ovlivněna přítomností potravy.

#### Distribuce

Zdá se, že lisinopril není vázán na jiné sérové proteiny než na cirkulující angiotenzin konvertující enzym. Vazba na proteiny u tohoto inhibitoru ACE se odhaduje na 10 %. Studie na potkanech naznačují, že lisinopril slabě prochází hematoencefalickou bariérou.

#### Biotransformace a eliminace

Lisinopril není v organismu metabolizován a v nezměněném stavu je zcela vyloučen do moči. Bylo prokázáno, že lisinopril vedle glomerulární filtrace navíc podstupuje tubulární sekreci. Při opakovaném podání má lisinopril účinný poločas akumulace 12,6 hodiny. Clearance lisinoprilu je u zdravých jedinců asi 50 ml/min. Klesající sérové koncentrace vykazují prolongovanou terminální fázi, která nepřispívá k akumulaci léčivé látky. Tato terminální fáze pravděpodobně odráží saturovatelnost vazby na ACE a není úměrná podané dávce.

#### Porucha funkce jater

Porucha funkce jater u pacientů s cirhózou vedla k nižší absorpci lisinoprilu (záchytem v moči asi o 30 %), ale k vyšší expozici (přibližně 50 %) v porovnání se zdravými jedinci, a to z důvodu poklesu clearance.

#### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin snižuje eliminaci lisinoprilu, který je vylučován ledvinami, ale toto snížení je klinicky významné pouze v případě, že je rychlost glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min. U mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) se zvýšila průměrná AUC jen o 13 %, zatímco u těžké poruchy funkce ledvin byl pozorován 4,5násobný nárůst průměrné AUC (clearance kreatininu 5–30 ml/min).

Lisinopril lze odstranit dialýzou. Během 4hodinové hemodialýzy se plazmatické koncentrace lisinoprilu snížily průměrně o 60 %, při clearance dialýzy mezi 40 a 55 ml/min.

#### Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním mají vyšší expozici lisinoprilu v porovnání se zdravými jedinci (zvýšení AUC na průměrně 125 %), ale podle záchytu lisinoprilu v moči je absorpce snížena přibližně o 16 % v porovnání se zdravými jedinci.

#### Starší pacienti

Starší pacienti mají vyšší hladiny v krvi a vyšší hodnoty plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase (zvýšené přibližně o 60 %) v porovnání s mladšími subjekty.

### **V případě torasemidu:**

#### Absorpce

Torasemid se po perorálním podání absorbuje rychle a téměř úplně a maximální sérové hladiny se dosáhne přibližně po 1 hodině.

#### Distribuce

Více než 99 % torasemidu se váže na proteiny krevní plazmy. Zdánlivý distribuční objem je 12 až 15 litrů.

#### Biotransformace

Torasemid je metabolizován na tři metabolity, M1, M3 a M5 postupnou oxidací, hydroxylací nebo hydroxylací kruhu.

#### Eliminace

Terminální poločas torasemidu a jeho metabolitů je u zdravých subjektů 3 až 4 hodiny. Celková clearance torasemidu je 40 ml/min a renální clearance je asi 10 ml/min. Asi 80 % podané dávky je vyloučeno jako torasemid a metabolity do renálního tubulu – torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3%, M5 41 %.

#### Selhání ledvin

Při selhání ledvin je poločas eliminace torasemidu nezměněn.

Současné podávání lisinoprilu a torasemidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost těchto léků. Kombinovaná tableta je bioekvivalentní k současnému podávání samostatných tablet.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Lisinopril a torasemid jsou léky, ke kterým existují rozsáhlé klinické zkušenosti, a to jak u samostatné tak u kombinované formy. Všechny relevantní informace pro předepisující lékaře jsou uvedené na jiném místě v Souhrnu údajů o přípravku.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

### **V případě lisinoprilu:**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií obecné farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám postihujícím zejména lebku. Také byly hlášeny fetotoxicita, retardace nitroděložního růstu a otevřený arteriosus. Tyto vývojové anomálie jsou předpokládaným důsledkem částečně přímého působení inhibitorů ACE na systém

renin-angiotenzin plodu a částečně důsledkem ischemie vyplývající z hypotenze matky a ze sníženého fetálně-placentárního průtoku krve a z nedostatečného přísunu kyslíku/živin k plodu.

### **V případě torasemidu:**

Změny pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podávání na psech a potkanech při vysokých dávkách jsou způsobené nadměrným farmakodynamickým působením (diurézou). Pozorované změny zahrnovaly: snížení tělesné hmotnosti, zvýšení hladin kreatininu a močoviny a renální změny, jako jsou tubulární dilatace a intersticiální nefritida. Bylo prokázáno, že všechny změny způsobené lékem byly reverzibilní.

Studie reprodukční toxicity na potkanech neprokázaly teratogenní účinek, ale po vysokých dávkách byly u březích králíků pozorovány malformace plodů. Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

Torasemid neprokázal žádný mutagenní potenciál. Studie karcinogenity na potkanech a myších neprokázaly žádný tumorigenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol E 421  
Kukuřičný škrob  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tolirasim 20 mg/5 mg  
PVC/Al blistry.

Tolirasim 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg  
PVC/Al blistry nebo PVC/PVDC/Al blistry.

Tolirasim 10 mg/5 mg

Jeden blistr obsahuje 15 tablet.  
Velikosti balení: 30, 60, nebo 90 tablet.

Tolirasim 10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg, 20 mg/10 mg  
Jeden blistr obsahuje 10 tablet.  
Velikosti balení: 30, 60, nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Tolirasim 10 mg/5 mg tablety: 58/853/15-C  
Tolirasim 10 mg/10 mg tablety: 58/854/15-C  
Tolirasim 20 mg/5 mg tablety: 58/855/15-C  
Tolirasim 20 mg/10 mg tablety: 58/856/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. 1. 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 6. 12. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 4. 2026