

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toradiur, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 5 mg torasemidu (*Torasemidum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,0 mm ± 0,2 mm, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie pierwotne
Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i przesięków w przebiegu niewydolności serca

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie pierwotne

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg torasemidu (pół tabletki) na dobę.
Działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczyna się w pierwszym tygodniu stosowania, maksymalne działanie terapeutyczne osiągnięte jest po upływie do 12 tygodni leczenia.
W przypadku braku normalizacji ciśnienia po upływie 12 tygodni leczenia dawką 2,5 mg torasemidu (pół tabletki) na dobę, dawkę można zwiększyć do 5 mg torasemidu (1 tabletkę) na dobę.
Nie należy zwiększać dawki ponad 5 mg torasemidu (jedna tabletkę) na dobę, ponieważ nie spowoduje to dalszego obniżenia ciśnienia krwi.

Obrzęki i przesięki

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg torasemidu (jedna tabletkę) na dobę. Dawka ta zwykle odpowiada dawce podtrzymującej.
Jeśli dawka 5 mg (jedna tabletkę) jest niewystarczająca, można ją zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od stanu pacjenta.

Produkt leczniczy jest zazwyczaj stosowany w długoterminowym leczeniu lub do czasu ustąpienia obrzęków.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych porównawczych dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Leczenie powinno być prowadzone ze szczególną ostrożnością, w uwagi na możliwość zwiększenia stężenia torasemidu we krwi (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Dlatego też nie zaleca się stosowania torasemidu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować rano, popijając niewielką ilością płynu. Spożywanie posiłku nie ma wpływu na dostępność biologiczną torasemidu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne sulfonilomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Niewydolność nerek z bezmoczem

Śpiączka wątrobowa lub stan przedśpiączkowy

Niskie ciśnienie krwi

Zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia)

Obniżone stężenia sodu i potasu we krwi

Zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego (np. spowodowane rozrostem gruczołu krokowego)

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu niedostatecznie udokumentowanych wyników badań klinicznych, torasemidu nie należy stosować w następujących przypadkach:

- dna moczanowa;
- zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°);
- zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej;
- jednoczesne stosowanie soli litu, antybiotyków z grupy aminoglikozydów i cefalosporyn;
- patologiczne zmiany w morfologii krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek);
- zaburzenia czynności nerek spowodowane substancjami nefrotoksycznymi;
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Uwagi

Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zalecana jest regularna kontrola gospodarki wodno-elektrolitowej, zwłaszcza stężenia potasu w osoczu krwi.

Regularnie kontrolować należy również stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi.

Z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia glukozy we krwi, u pacjentów z jawną lub utajoną cukrzycą należy uważnie kontrolować metabolizm węglowodanów.

Należy także regularnie badać morfologię krwi (liczbę erytrocytów, leukocytów, płytek krwi).

Szczególnie na początku terapii oraz u pacjentów w podeszłym wieku, należy zwracać uwagę na wszelkie oznaki zaburzeń elektrolitowych i zagęszczenie krwi.

Stosowanie produktu leczniczego może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Skutków stosowania torasemidu jako środka wspomagającego doping nie daje się przewidzieć. Nie można wykluczyć zagrożenia dla zdrowia.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zwrócić uwagę na ryzyko następujących interakcji:

Torasemid nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie krwi, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny. Podawanie inhibitorów konwertazy jednocześnie lub bezpośrednio po leczeniu torasemidem może spowodować gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi.

Zmniejszenie stężenia potasu spowodowane przez torasemid może nasilić działania niepożądane wywołane przez jednocześnie stosowane glikozydy naparstnicy.

Torasemid może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych.

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

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, torasemid może nasilać ich działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy.

Torasemid może nasilać oto- i nefrotoksyczne działanie antybiotyków aminoglikozydowych (np. kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna) oraz cytostatycznie aktywnych pochodnych platyny, jak również nefrotoksyczne działanie cefalosporyn, szczególnie w przypadkach leczenia dużymi dawkami.

Torasemid może również nasilać działanie teofiliny oraz zwiotczanie mięśni przez leki o działaniu kuraryzującym.

Leki przeczyszczające oraz mineralo- i glikokortykoidy mogą zwiększać utratę potasu powodowaną przez torasemid.

Jednoczesne stosowanie torasemidu oraz soli litu może zwiększać stężenie litu w surowicy i w ten sposób nasilać jego działanie, w tym skutki niepożądane.

Torasemid może osłabiać kurczące działanie amin katecholowych (np. epinefryny, norepinefryny) na naczynia.

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy może zmniejszać wchłanianie podanego doustnie torasemidu, a przez to zmniejszać skuteczność jego działania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania torasemidu na zarodek i płód u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ torasemidu na rozmnażanie. W badaniach na zwierzętach, torasemid przenikał przez łożysko (patrz punkt 5.3).

W związku z brakiem dostępnych danych, torasemid może być podawany w czasie ciąży tylko w przypadku bezwzględnych wskazań. Można zastosować jedynie najmniejszą skuteczną dawkę. Stosowanie leków moczopędnych nie jest właściwe w leczeniu nadciśnienia i obrzęków u kobiet ciężarnych, ponieważ mogą one zaburzać przepływ krwi przez łożysko i co za tym idzie, wzrost wewnątrzmaciczny płodu. W razie konieczności zastosowania torasemidu w sytuacji niewydolności

serca lub nerek u kobiety ciężarnej, należy ściśle monitorować elektrolity, hematokryt oraz wzrost płodu.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania torasemidu do mleka u ludzi ani u zwierząt. W związku z tym, stosowanie torasemidu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeżeli zastosowanie leku w czasie laktacji jest konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet w przypadku prawidłowego stosowania, torasemid może zmieniać czas reakcji i zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub pracy na wysokości. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, czasu po zwiększeniu dawki lub po zmianie leku, po rozpoczęciu dodatkowego leczenia innym produktem oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zmniejszona liczba płytek krwi, erytrocytów i (lub) leukocytów

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. utrata apetytu, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia), szczególnie na początku leczenia.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika we krwi

U pacjentów z zaburzeniami mikcji (np. z powodu przerostu gruczołu krokowego), zwiększone wytwarzanie moczu może prowadzić do zatrzymania moczu i nadmiernego rozciągnięcia pęcherza moczowego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zaostrzona kwasica metaboliczna, kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia), podwyższenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi, podwyższenie stężenia lipidów we krwi (triglicerydy, cholesterol), hipokaliemia (przy jednoczesnej diecie ubogopotasowej, wymiotach, biegunce, nadużyciu środków przeczyszczających, jak również u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby)

W zależności od stosowanej dawki i długości trwania leczenia, mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, w szczególności hipowolemia, hipokaliemia i (lub) hiponatremia).

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: w związku z zagęszczeniem krwi mogą wystąpić komplikacje zakrzepowo-zatorowe, stany splątania, niedociśnienie, jak również zaburzenia w krążeniu wieńcowym lub centralnym (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i mózgu). Stany te mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie (zwłaszcza na początku leczenia)

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, parestezje

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, szumy uszne, utrata słuchu

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło), ciężkie reakcje skórne

Ostre, potencjalnie zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny) mogą wystąpić po dożylnym podaniu leku i wymagają podjęcia odpowiednich nadzwyczajnych środków (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (gamma-GT) we krwi

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Typowy obraz przedawkowania torasemidu nie jest znany. W przypadku przedawkowania może wystąpić nasilona diureza z utratą płynów i elektrolitów, możliwe są: senność, stan splątania, objawowe niedociśnienie, zapaść krążeniowa i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Leczenie zatrucia

Brak jest swoistego antidotum. Na ogół, objawy zatrucia ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku z jednoczesnym podaniem płynów i elektrolitów.

Należy prowadzić stałą kontrolę równowagi wodno-elektrolitowej!

Torasemid nie może zostać usunięty z organizmu poprzez dializę, zatem hemodializa nie przyspieszy procesu jego eliminacji.

Leczenie w hipowolemii: uzupełnienie niedoborów objętości płynów.

Leczenie w hipokaliemii: uzupełnienie niedoborów potasu.

Leczenie w zapaści krążeniowej: pozycja przeciwwstrząsowa, leczenie przeciwwstrząsowe, jeśli konieczne.

Natychmiastowe działania w przypadku wstrząsu anafilaktycznego:

W momencie wystąpienia pierwszych objawów (np. reakcji skórnych takich jak pokrzywka czy zaczerwienienie, niepokoju, bólu głowy, wzmożonego pocenia, nudności, sinicy), należy:

- zapewnić dostęp dożylny;

- oprócz podjęcia innych działań typowych dla sytuacji zagrożenia życia, ułożyć pacjenta na płaskim podłożu w pozycji z uniesionymi nogami, udrożnić drogi oddechowe, wdrożyć tlenoterapię;

- w razie konieczności i w miarę możliwości zastosować zasady intensywnej opieki medycznej (w tym podanie adrenaliny, płynów dożylnych, glikokortykosteroidów).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne pętlowe, pochodne sulfonamidowe, kod ATC: C03CA04

Torasemid posiada działanie saluretyczne polegające na blokowaniu wchłaniania zwrotnego jonów sodowych i chlorkowych w ramieniu wstępującym pętli Henlego.

U ludzi działanie moczopędne występuje szybko, osiągając maksimum w ciągu godziny po podaniu dożylnym oraz w 2-3 godziny po podaniu doustnym; działanie utrzymuje się do 12 godzin. U zdrowych ochotników, w zakresie dawek 5-100 mg obserwowano wzrost diurezy proporcjonalny do logarytmu dawki („diuretyk o wysokim pułapie”). Zwiększenie diurezy może być także uzyskane w przypadkach niedostatecznego działania innych leków moczopędnych, jak tiazydów działających na kanalik dalszy, czy też u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Dzięki swoim właściwościom, torasemid zmniejsza obrzęki. U pacjentów z niewydolnością serca, torasemid powoduje ustępowanie objawów oraz poprawę czynności mięśnia sercowego, poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Po podaniu doustnym działanie hipotensyjne torasemidu rozwija się powoli w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Maksymalny efekt hipotensyjny torasemidu osiągany jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni. Torasemid obniża ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. Ten efekt przypisuje się wyrównaniu zaburzeń równowagi elektrolitowej, głównie obniżeniu zwiększonej aktywności jonów wolnego wapnia, w komórkach mięśniówki naczyń tętniczych u pacjentów z nadciśnieniem. Przyjmuje się, że to działanie obniża kurczliwość naczyń, nasilaną w odpowiedzi na endogenne substancje presyjne, tj. katecholaminy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym torasemid wchłania się szybko i niemal całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga w ciągu 1-2 godzin.

Biodostępność wynosi około 80-90%. Przy założeniu całkowitego wchłaniania, efekt pierwszego przejścia wynosi maksymalnie 10-20%.

Z danych otrzymanych w dwóch badaniach wynika, że choć spożywany pokarm zmniejsza (zależny od czasu) współczynnik wchłaniania torasemidu (niższe wartości C_{max} i wyższe wartości t_{max}), to całkowite wchłanianie torasemidu nie jest zmniejszone przez spożywanie pokarmu.

Torasemid wiąże się z białkami osocza w ponad 99%, a jego metabolity M1, M3 i M5 odpowiednio w 86%, 95% i 97%. Rzeczywista objętość dystrybucji (V_z) wynosi 16 l.

Metabolizm

U ludzi torasemid ulega przekształceniu do trzech metabolitów: M1, M3 i M5. Brak jakichkolwiek danych wskazujących na istnienie innych metabolitów. Metabolity M1 i M5 powstają poprzez stopniowe utlenianie grupy metylowej pierścienia fenyloвого do kwasu karboksylowego, metabolit M3 poprzez hydroksylację pierścienia.

Metabolity M2 i M4, których obecność stwierdzono u zwierząt, nie występują u człowieka.

Torasemid i jego metabolity cechują się kinetyką liniową, tzn. maksymalne stężenie w surowicy i powierzchnia pola pod krzywą stężenia w surowicy rosną proporcjonalnie do dawki.

Eliminacja

U zdrowych osób końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) torasemidu i jego metabolitów wynosi 3-4 godziny. Klirens całkowity torasemidu jest rzędu 40 ml/min a klirens nerkowy około 10 ml/min.

U zdrowych ochotników około 80% podanej dawki wydalą się z moczem w postaci torasemidu i jego metabolitów w następujących proporcjach: torasemid około 24%, metabolit M1 około 12%, metabolit M3 około 3%, metabolit M5 około 41%. Główny metabolit M5 nie posiada działania moczopędnego; około 10% całkowitego działania farmakodynamicznego przypada na metabolity M1 i M3.

W przypadku niewydolności nerek, klirens całkowity oraz okres półtrwania eliminacji torasemidu pozostają niezmiennione; okres półtrwania eliminacji metabolitów M3 i M5 ulega wydłużeniu. Jednak działanie farmakodynamiczne pozostaje niezmiennione a czas działania nie zależy od stopnia niewydolności nerek. Torasemid i jego metabolity są tylko w niewielkim stopniu usuwane podczas hemodializy i hemofiltracji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością serca, okres półtrwania eliminacji torasemidu i metabolitu M5 jest nieco wydłużony. Ilości wydalane z moczem są zbliżone do obserwowanych u ludzi zdrowych.

Z tego powodu nie należy oczekiwać wystąpienia kumulacji torasemidu i jego metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów nie wykazano działania teratogennego torasemidu; jednakże, po zastosowaniu wysokich dawek u ciężarnych samic królików i szczurów obserwowano toksyczny wpływ na matki i płód. Stwierdzono, że torasemid przechodzi przez łożysko u szczurów. Nie zaobserwowano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO