

ASTORID: Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Polfarmex S.A., ul. Józefów 9, 99-300 Kutno, Tel.: 24 357 44 44, Faks: 24 357 45 45, e-mail: polfarmex@polfarmex.pl. **Nr pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** Astorid, 5 mg: 28100; Astorid, 10 mg: 28101; Astorid, 20 mg: 28102. **Kategoria dostępności:** produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. Lek pełnopłatny.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASTORID, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg torasemidu (*Torasemidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 47 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Tabletki koloru białego do jasnokremowego, okrągłe, o średnicy nominalnej 5 mm, obustronnie wypukłe, z linią dzielącą po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze pierwotne.

Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i (lub) przesięków w przebiegu niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Dorośli

Leczenie należy rozpocząć od dawki 2,5 mg torasemidu (pół tabletki) raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczyna się powoli w pierwszym tygodniu stosowania i maksymalne działanie terapeutyczne osiągane jest po około 12 tygodniowym leczeniu.

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 tabletką) na dobę.

Nie należy zwiększać dawki ponad 5 mg torasemidu (1 tabletka) na dobę, ponieważ nie spowoduje to dalszego obniżenia ciśnienia krwi.

Obrzęki serca i/lub przesięki z powodu niewydolności serca

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg torasemidu na dobę. Ta dawka jest również zazwyczaj dawką podtrzymującą.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

U młodzieży (12-18 lat) dawkowanie jest takie samo jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens jest zmniejszony, ale całkowite stężenie w osoczu krwi nie jest znacząco zmienione.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ okresy półtrwania torasemidu i jego metabolitów wydłużają się u tych pacjentów tylko nieznacznie.

Torasemid jest przeciwwskazany u pacjentów ze śpiączką wątrobową (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem (patrz punkt 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność, stosując torasemid u pacjentów z encefalopatią wątrobową w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma jednak wystarczających badań porównawczych między starszymi i młodszymi pacjentami.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować rano, nierozgryzione, popijając płynem.

Spżywanie posiłku nie ma wpływu na dostępność biologiczną torasemidu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niewydolność nerek z bezmoczem;
- śpiączka wątrobowa lub stan przedśpiączkowy;
- niedociśnienie;
- hipowolemia;
- hiponatremia;
- hipokaliemia;
- znaczne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego (np. spowodowane rozrostem gruczołu krokowego);
- karmienie piersią;
- dna moczanowa;
- zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°);
- jednoczesna terapia aminoglikozydami lub cefalosporynami;
- zaburzenia czynności nerek spowodowane substancjami nefrotoksycznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- patologicznych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej;
- patologiczne zmiany w morfologii krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek).

Zaburzenia układu moczowego należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia torasemidem.

Ostrzeżenie

Podczas przedłużonej terapii torasemidem, należy regularnie kontrolować równowagę elektrolitową, zwłaszcza stężenie potasu w surowicy.

Ponadto w regularnych odstępach należy kontrolować stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi.

U pacjentów z utajoną lub jawną cukrzycą zaleca się dokładną kontrolę metabolizmu węglowodanów, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Ponadto, należy regularnie kontrolować morfologię krwi (erytrocyty, leukocyty, trombocyty).

Należy zwracać uwagę na objawy związane z utratą elektrolitów i hemokoncetrację, zwłaszcza na początku leczenia oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z zaburzeniami rytmu serca podanie diuretyków pętlowych może spowodować zagrożenie życia w wyniku zmian stężenia elektrolitów (potasu, sodu, wapnia i magnezu). Z tego względu należy regularnie kontrolować skład elektrolitów we krwi.

Stosowanie produktu leczniczego ASTORID może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Stosowanie ASTORID jako środka dopingującego może zagrażać zdrowiu.

Produkt leczniczy ASTORID zawiera laktozę. Produkt leczniczy ASTORID 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 wystąpienia następujących interakcji torasemidu:

Torasemid nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie krwi, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podawanie inhibitorów konwertazy jednocześnie lub bezpośrednio po leczeniu torasemidem może spowodować gwałtowne obniżenie (spadek) ciśnienia krwi. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek wywołanej przez ACE może być zwiększone.

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. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko niewydolności nerek wywołanej przez NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne).

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, torasemid może nasilać ich działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto u pacjentów przyjmujących salicylany zwiększa się ryzyko nawracających napadów dny moczanowej.

Szczególnie przy dużej dawce leku, torasemid może powodować nasilenie następujących działań niepożądanych:

oto- i nefrotoksyczne działanie antybiotyków aminoglikozydowych (np. kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna), cytostatycznie aktywnych pochodnych platyny oraz nefrotoksyczne działanie cefalosporyn.

Torasemid może wpływać (nasilać lub osłabiać) na działanie teofiliny i zwiótczanie mięśni przez leki o działaniu kuraryzującym. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w surowicy.

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

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

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

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

Torasemid jest substratem dla cytochromu P450 CYP2C8 i CYP2C9. Może wystąpić interakcja między ligandami tego samego enzymu. Dlatego jednoczesne podawanie leków, których metabolizm jest również katalizowany przez te izoformy cytochromu, musi być bardzo dokładnie nadzorowane, aby uniknąć niepożądanego stężenia tych leków w surowicy. Ta interakcja została wykazana dla pochodnych kumaryny. Możliwość interakcji między lekami może mieć kluczowe znaczenie w przypadku substancji o wąskim zakresie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania torasemidu na zarodek lub 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 bardzo dokładnie kontrolować stężenie elektrolitów, hematokryt oraz wzrost płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące przenikania torasemidu do mleka matki są niewystarczające. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Diuretyki pętlowe mogą zmniejszać produkcję mleka.

W związku z tym, stosowanie torasemidu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy należy unikać leczenia torasemidem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyść z karmienia piersią dla dziecka, jak i korzyść z terapii dla kobiety.

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

Podczas leczenia produktem leczniczym ASTORID mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Poniższe dane dotyczące częstości są podstawą do oceny działań niepożądanych:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne takie jak: świąd, wysypka (osutka), nadwrażliwość na światło; ciężkie reakcje skórne np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zaostrzona kwasica metaboliczna, hipokaliemia przy jednoczesnej diecie ubogopotasowej, wymiotach, bieguncie, nadużyciu środków przeczyszczających, jak również u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy.
Niezbyt często: parestezje.
Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, splątanie.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne, utrata słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: w związku z zagęszczeniem krwi może wystąpić niedociśnienie, jak również zaburzenia w krążeniu wieńcowym lub dużym (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego). Stany te mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe spowodowane zagęszczeniem krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit (przewodu pokarmowego)

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. utrata apetytu, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia), szczególnie na początku leczenia.
Niezbyt często: kserostomia.
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: skórne reakcje alergiczne (np. świąd, osutka), reakcje nadwrażliwości na światło, ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika we krwi.
U pacjentów z zaburzeniami miki (np. z powodu rozrostu gruczołu krokowego), zwiększone wytwarzanie moczu może prowadzić do zatrzymania moczu i nadmiernego rozciągnięcia pęcherza moczowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia, osłabienie (zwłaszcza na początku leczenia).

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi oraz stężenia tłuszczów we krwi (triglicerydy, cholesterol).

Wpływ na parametry laboratoryjne

Potas

Po podaniu 2,5 mg i 5 mg torasemidu przez okres od 12 do 14 tygodni, średnie zmniejszenie stężenia w surowicy wynosiło od 0,2 do 0,3 mM/L. Maksymalny średni spadek po podaniu 10 mg torasemidu w okresie 6 tygodni wyniósł 0,39 mM/L, a po podaniu 40 mg torasemidu wyniósł 0,42 mM/L (patrz punkt 4.4).

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

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a). 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.

b). Leczenie zatrucia

Brak jest swoistego antidotum. Na ogół, objawy zatrucia ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego z jednoczesnym podaniem płynów i elektrolitów (sprawdź!). 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, wdobyć 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 o wysokim pułapie, 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 zaburzeniami czynności 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. Maksymalne działanie hipotensyjne torasemidu osiągnęte jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni. Torasemid obniża ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. To działanie przypisuje się wyrównaniu zaburzeń równowagi elektrolitowej, głównie obniżeniu zwiększonej aktywności jonów wolnego wapnia, w komórkach mięśniówki naczyni

tętnicznych u pacjentów z nadciśnieniem. Przyjmuje się, że to działanie obniża kurczliwość naczyń, nasilaną w odpowiedzi na endogenne substancje presyjne, tj. aminy katecholowe.

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%. Pozorna 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 fenylowego 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 pole powierzchni 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.

Torasemid jest eliminowany poprzez metabolizm w wątrobie i wydalanie niezmienionej substancji i jej metabolitów przez nerki.

U zdrowych ochotników około 80% podanej dawki wydala 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 niezmienione; okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M3 i M5 ulega wydłużeniu. Jednak działanie farmakodynamiczne pozostaje niezmienione 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 w fazie eliminacji torasemidu i metabolitu M5 jest nieco wydłużony. Ilości wydalone 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 jednak, po zastosowaniu dużych 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 żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45

e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28100

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASTORID, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg torasemidu (*Torasemidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 93 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki koloru białego do jasnokremowego, okrągłe, o średnicy nominalnej 7 mm, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i (lub) przesięków w przebiegu niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Obrzęki serca i/lub przesięki z powodu niewydolności serca

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg torasemidu na dobę. Ta dawka jest również zazwyczaj dawką podtrzymującą.

Leczenie dawką 10 mg jest wskazane, gdy dawka 5 mg torasemidu na dobę jest niewystarczającą.

W takich przypadkach, codziennie należy przyjmować 10 mg torasemidu. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od nasilenia objawów.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

U młodzieży (12-18 lat) dawkowanie jest takie samo jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens jest zmniejszony, ale całkowite stężenie w osoczu krwi nie jest znacząco zmienione.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ okresy półtrwania torasemidu i jego metabolitów wydłużają się u tych pacjentów tylko nieznacznie.

Torasemid jest przeciwwskazany u pacjentów ze śpiączką wątrobową (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem (patrz punkt 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność, stosując torasemid u pacjentów z encefalopatią wątrobową w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma jednak wystarczających badań porównawczych między starszymi i młodszymi pacjentami.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować rano, nierozgryzione, popijając płynem.

Spożywanie posiłku nie ma wpływu na dostępność biologiczną torasemidu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niewydolność nerek z bezmoczem;
- śpiączka wątrobową lub stan przedśpiączkowy;
- niedociśnienie;
- hipowolemia;
- hiponatremia;
- hipokaliemia;
- znaczne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego (np. spowodowane rozrostem gruczołu krokowego);
- karmienie piersią;
- dna moczanowa;
- zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°);
- jednoczesna terapia aminoglikozydami lub cefalosporynami;
- zaburzenia czynności nerek spowodowane substancjami nefrotoksycznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- patologicznych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej;
- patologiczne zmiany w morfologii krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek).

Zaburzenia układu moczowego należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia torasemidem.

Ostrzeżenie

Podczas przedłużonej terapii torasemidem należy regularnie kontrolować równowagę elektrolitową, zwłaszcza stężenie potasu w surowicy.

Ponadto w regularnych odstępach należy kontrolować stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi.

U pacjentów z utajoną lub jawną cukrzycą zaleca się dokładną kontrolę metabolizmu węglowodanów, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Ponadto należy regularnie kontrolować morfologię krwi (erytrocyty, leukocyty, trombocyty).

Należy zwracać uwagę na objawy związane z utratą elektrolitów i hemokoncetrację, zwłaszcza na początku leczenia oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, podanie diuretyków pętlowych może spowodować zagrożenie życia w wyniku zmian stężenia elektrolitów (potasu, sodu, wapnia i magnezu). Z tego względu należy regularnie kontrolować skład elektrolitów we krwi.

Stosowanie produktu leczniczego ASTORID może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Stosowanie ASTORID jako środka dopingującego może zagrażać zdrowiu.

Produkt leczniczy ASTORID zawiera laktozę. Produkt leczniczy ASTORID 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 wystąpienia następujących interakcji torasemidu:

Torasemid nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie krwi, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podawanie inhibitorów konwertazy jednocześnie lub bezpośrednio po leczeniu torasemidem może spowodować gwałtowne obniżenie (spadek) ciśnienia krwi. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek wywołanej przez ACE może być zwiększone.

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. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko niewydolności nerek wywołanej przez NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne).

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, torasemid może nasilać ich działanie toksyczne

na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto u pacjentów przyjmujących salicylany zwiększa się ryzyko nawracających napadów dny moczanowej.

Szczególnie przy dużej dawce leku, torasemid może powodować nasilenie następujących działań niepożądanych:

oto- i nefrotoksyczne działanie antybiotyków aminoglikozydowych (np. kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna), cytostatycznie aktywnych pochodnych platyny oraz nefrotoksyczne działanie cefalosporyn.

Torasemid może wpływać (nasilać lub osłabiać) na działanie teofiliny i zwiótczanie mięśni przez leki o działaniu kuraryzującym. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w surowicy.

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

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

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

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

Torasemid jest substratem dla cytochromu P450 CYP2C8 i CYP2C9. Może wystąpić interakcja między ligandami tego samego enzymu. Dlatego jednoczesne podawanie leków, których metabolizm jest również katalizowany przez te izoformy cytochromu, musi być bardzo dokładnie nadzorowane, aby uniknąć niepożądanego stężenia tych leków w surowicy. Ta interakcja została wykazana dla pochodnych kumaryny. Możliwość interakcji między lekami może mieć kluczowe znaczenie w przypadku substancji o wąskim zakresie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania torasemidu na zarodek lub 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 bardzo dokładnie kontrolować stężenie elektrolitów, hematokryt oraz wzrost płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące przenikania torasemidu do mleka matki są niewystarczające. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Diuretyki pętlowe mogą zmniejszać produkcję mleka.

W związku z tym, stosowanie torasemidu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy należy unikać leczenia torasemidem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyść z karmienia piersią dla dziecka, jak i korzyść z terapii dla kobiety.

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

Podczas leczenia produktem leczniczym ASTORID mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Poniższe dane dotyczące częstości są wykorzystywane jako podstawa do oceny działań niepożądanych:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne takie jak: świąd, wysypka (osutka), nadwrażliwość na światło; ciężkie reakcje skórne np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zaostrzona kwasica metaboliczna, hipokaliemia przy jednoczesnej diecie ubogopotasowej, wymiotach, bieguncie, nadużyciu środków przeczyszczających, jak również u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy.
Niezbętnie często: parestezje.
Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, splątanie.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne, utrata słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: w związku z zagęszczeniem krwi może wystąpić niedociśnienie, jak również zaburzenia w krążeniu wieńcowym lub dużym (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego). Stany te mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe spowodowane zagęszczeniem krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit (przewodu pokarmowego)

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

Niezbyt często: kserostomia;

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: skórne reakcje alergiczne (np. świąd, osutka), reakcje nadwrażliwości na światło, ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozplywna naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika we krwi.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia, osłabienie (zwłaszcza na początku leczenia).

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi oraz stężenia tłuszczów we krwi (triglicerydy, cholesterol).

Wpływ na parametry laboratoryjne

Potas

Po podaniu 2,5 mg i 5 mg torasemidu przez okres od 12 do 14 tygodni średnie zmniejszenie stężenia w surowicy wynosiło od 0,2 do 0,3 mM/L. Maksymalny średni spadek po podaniu 10 mg torasemidu w okresie 6 tygodni wyniósł 0,39 mM/L, a po podaniu 40 mg torasemidu wyniósł 0,42 mM/L (patrz punkt 4.4).

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

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a). 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, zapasć krążeniowa i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

b). Leczenie zatrucia

Brak jest swoistego antidotum. Na ogół, objawy zatrucia ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego z jednoczesnym podaniem płynów i elektrolitów (sprawdź!). 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 zapasici 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, niepokoj, 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, wdobyć 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 o wysokim pułapie, 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 zaburzeniami czynności 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. Maksymalne działanie hipotensyjne torasemidu osiągane jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni. Torasemid obniża ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. To działanie 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. katecholowe.

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%. Pozorna 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 pole powierzchni 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.

Torasemid jest eliminowany poprzez metabolizm w wątrobie i wydalanie niezmienionej substancji i jej metabolitów przez nerki.

U zdrowych ochotników około 80% podanej dawki wydala 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 niezmienione; okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M3 i M5 ulega wydłużeniu. Jednak działanie farmakodynamiczne pozostaje niezmienione 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 w fazie eliminacji torasemidu i metabolitu M5 jest nieco wydłużony. Ilości wydalone 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 jednak, po zastosowaniu dużych 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 żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28101

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASTORID, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 20 mg torasemidu (*Torasemidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 186 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Tabletki koloru białego do jasnokremowego, podłużne, o wymiarach 12,0 x 5,4 mm, obustronnie wypukłe, z linią dzielącą po jednej stronie.

Linia podziału nie jest przeznaczona do przełamывania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie obrzękom oraz leczenie obrzęków i (lub) przesięków w przebiegu niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Obrzęki serca i/lub przesięki z powodu niewydolności serca

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg torasemidu na dobę. Ta dawka jest również zazwyczaj dawką podtrzymującą.

Leczenie dawką 10 mg jest wskazane, gdy dawka 5 mg torasemidu na dobę jest niewystarczającą.

W takich przypadkach, codziennie należy przyjmować 10 mg torasemidu. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć do 20 mg torasemidu na dobę, w zależności od nasilenia objawów.

W indywidualnych przypadkach można zwiększyć dawkę do 40 mg torasemidu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

U młodzieży (12-18 lat) dawkowanie jest takie samo jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens jest zmniejszony, ale całkowite stężenie w osoczu krwi nie jest znacząco zmienione.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ okresy półtrwania torasemidu i jego metabolitów wydłużają się u tych pacjentów tylko nieznacznie.

Torasemid jest przeciwwskazany u pacjentów ze śpiączką wątrobową (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem (patrz punkt 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność, stosując torasemid u pacjentów z encefalopatią wątrobową w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane modyfikowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma jednak wystarczających badań porównawczych między starszymi i młodszymi pacjentami.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować rano, nierozgryzione, popijając płynem.

Spożywanie posiłku nie ma wpływu na dostępność biologiczną torasemidu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- niewydolność nerek z bezmoczem;
- śpiączka wątrobowa lub stan przedśpiączkowy;
- niedociśnienie;
- hipowolemia;
- hiponatremia;

- hipokaliemia;
- znaczne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego (np. spowodowane rozrostem gruczołu krokowego);
- karmienie piersią;
- dna moczanowa;
- zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°);
- jednoczesna terapia aminoglikozydami lub cefalosporynami;
- zaburzenia czynności nerek spowodowane substancjami nefrotoksycznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- patologicznych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej;
- patologiczne zmiany w morfologii krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez towarzyszącej niewydolności nerek).

Zaburzenia układu moczowego należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia torasemidem.

Ostrzeżenie

Podczas przedłużonej terapii torasemidem należy regularnie kontrolować równowagę elektrolitową, zwłaszcza stężenie potasu w surowicy.

Ponadto w regularnych odstępach należy kontrolować stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi.

U pacjentów z utajoną lub jawną cukrzycą zaleca się dokładną kontrolę metabolizmu węglowodanów, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Ponadto należy regularnie kontrolować morfologię krwi (erytrocyty, leukocyty, trombocyty).

Należy zwracać uwagę na objawy związane z utratą elektrolitów i hemokoncetrację, zwłaszcza na początku leczenia oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z zaburzeniami rytmu serca podanie diuretyków pętlowych może spowodować zagrożenie życia w wyniku zmian stężenia elektrolitów (potasu, sodu, wapnia i magnezu). Z tego względu należy regularnie kontrolować skład elektrolitów we krwi.

Stosowanie produktu leczniczego ASTORID może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych. Stosowanie ASTORID jako środka dopingującego może zagrażać zdrowiu.

Produkt leczniczy ASTORID zawiera laktozę. Produkt leczniczy ASTORID 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 wystąpienia następujących interakcji torasemidu:

Torasemid nasila działanie innych leków obniżających ciśnienie krwi, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podawanie inhibitorów konwertazy jednocześnie lub bezpośrednio po leczeniu torasemidem może spowodować gwałtowne obniżenie (spadek) ciśnienia krwi. Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek wywołanej przez ACE może być zwiększone.

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. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko niewydolności nerek wywołanej przez NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne).

W przypadku stosowania dużych dawek salicylanów, torasemid może nasilać ich działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto u pacjentów przyjmujących salicylany zwiększa się ryzyko nawracających napadów dny moczanowej.

Szczególnie przy dużej dawce leku, torasemid może powodować nasilenie następujących działań niepożądanych:

oto- i nefrotoksyczne działanie antybiotyków aminoglikozydowych (np. kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna), cytostatycznie aktywnych pochodnych platyny oraz nefrotoksyczne działanie cefalosporyn.

Torasemid może wpływać (nasilać lub osłabiać) na działanie teofiliny i zwiotczanie mięśni przez leki o działaniu kuraryzującym. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w surowicy.

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

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

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

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

Torasemid jest substratem dla cytochromu P450 CYP2C8 i CYP2C9. Może wystąpić interakcja między ligandami tego samego enzymu. Dlatego jednoczesne podawanie leków, których metabolizm jest również katalizowany przez te izoformy cytochromu, musi być bardzo dokładnie nadzorowane, aby uniknąć niepożądanego stężenia tych leków w surowicy. Ta interakcja została wykazana dla pochodnych kumaryny. Możliwość interakcji między lekami może mieć kluczowe znaczenie w przypadku substancji o wąskim zakresie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania torasemidu na zarodek lub 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 obręzków 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 bardzo dokładnie kontrolować stężenie elektrolitów, hematokryt oraz wzrost płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące przenikania torasemidu do mleka matki są niewystarczające. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Diuretyki pętlowe mogą zmniejszać produkcję mleka.

W związku z tym, stosowanie torasemidu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy należy unikać leczenia torasemidem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyść z karmienia piersią dla dziecka, jak i korzyść z terapii dla kobiety.

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

Podczas leczenia produktem leczniczym ASTORID mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Poniższe dane dotyczące częstości są podstawą do oceny działań niepożądanych:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\,000$
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne takie jak: świąd, wysypka (osutka), nadwrażliwość na światło; ciężkie reakcje skórne np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zaostrzona kwasica metaboliczna, hipokaliemia przy jednoczesnej diecie ubogopotasowej, wymiotach, bieguncie, nadużyciu środków przeczyszczających, jak również u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy.
Niezbyt często: parestezje.
Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, splątanie.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne, utrata słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: w związku z zagęszczeniem krwi może wystąpić niedociśnienie, jak również zaburzenia w krążeniu wieńcowym lub dużym (w tym niedokrwienie mięśnia sercowego). Stany te mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego lub omdleń.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe spowodowane zagęszczeniem krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit (przewodu pokarmowego)

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

Niezbyt często: kserostomia;

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: skórne reakcje alergiczne (np. świąd, osutka), reakcje nadwrażliwości na światło, ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozpływna naskórka).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika we krwi.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia, osłabienie (zwłaszcza na początku leczenia).

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi oraz stężenia tłuszczów we krwi (triglicerydy, cholesterol).

Wpływ na parametry laboratoryjne

Potas

Po podaniu 2,5 mg i 5 mg torasemidu przez okres od 12 do 14 tygodni średnie zmniejszenie stężenia w surowicy wynosiło od 0,2 do 0,3 mM/L. Maksymalny średni spadek po podaniu 10 mg torasemidu w okresie 6 tygodni wyniósł 0,39 mM/L, a po podaniu 40 mg torasemidu wyniósł 0,42 mM/L (patrz punkt 4.4).

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
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a). 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.

b). Leczenie zatrucia

Brak jest swoistego antidotum. Na ogół, objawy zatrucia ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego z jednoczesnym podaniem płynów i elektrolitów (sprawdź!). 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, udzielić drogi oddechowej, 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 o wysokim pułapie, 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 zaburzeniami czynności 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. Maksymalne działanie hipotensyjne torasemidu osiągane jest w czasie nie dłuższym niż 12 tygodni. Torasemid obniża ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. To działanie 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. aminy katecholowe.

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%. Pozorna 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 fenyłowego 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 pole powierzchni 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.

Torasemid jest eliminowany poprzez metabolizm w wątrobie i wydalanie niezmiennionej substancji i jej metabolitów przez nerki.

U zdrowych ochotników około 80% podanej dawki wydala 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 niezmienione; okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M3 i M5 ulega wydłużeniu. Jednak działanie farmakodynamiczne pozostaje niezmienione 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 w fazie eliminacji torasemidu i metabolitu M5 jest nieco wydłużony. Ilości wydalone 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 jednak, po zastosowaniu dużych 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 żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28102

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO