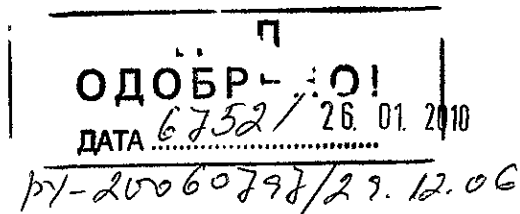


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОРЕМ 5 mg таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 5 mg торасемид.

Помощни вещества: съдържа и лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- есенциална хипертония
- оток, дължащ се на застойна сърдечна недостатъчност или чернодробна цироза с асцит
- подобрение на сърдечния резерв при сърдечна недостатъчност

4.2 Дозировка и начин на приложение

Есенциална хипертония:

Освен ако не е посочено нещо друго, лечение на хипертонията с торасемид 5 mg веднъж дневно е показано, в случай че е необходима доза, по-висока от стандартната доза от 2.5 mg торасемид дневно.

Оток, дължащ се на застойна сърдечна недостатъчност; подобрение на сърдечния резерв при сърдечна недостатъчност:

Лечението се започва с 1 таблетка от 5 mg торасемид веднъж дневно; обичайната поддържаща доза е 1 таблетка от 5 mg торасемид веднъж дневно.

Ако това лечение не е достатъчно ефективно, дозата може да се увеличи в зависимост от отговора и тежестта на заболяването.

Обикновено дози до 20 mg торасемид веднъж дневно са били достатъчни. В отделни случаи е прилаган до 40 mg торасемид дневно.

Оток, дължащ се на чернодробна цироза с асцит:

Обичайната доза е 2 таблетки от 5 mg торасемид веднъж дневно. В зависимост от отговора и тежестта на заболяването дозата може да се увеличи до 40 mg торасемид веднъж дневно.

Продължителност на лечението:

Лечението с торасемид обикновено е хронично или до изчезване на отоците.

Таблетките трябва да се поглъщат с малко течност всяка сутрин.



4.3 Противопоказания

Торасемид не трябва да се прилага при:

- анурия при бъбречна недостатъчност
- чернодробна прекома или кома
- пациенти с известна свръхчувствителност към торасемид или сулфанилурейнни продукти
- хипотония
- хиповолемия
- хипонатриемия, хипокалиемия
- тежки микционни смущения (напр. хипертрофия на простатата)
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Поради липса на клиничен опит торасемид не трябва да се прилага при деца на възраст 12 години или по-малки или при пациенти с подагра, сърдечни аритмии (като сино-атриален блок или атрио-вентрикуларен блок II или III степен), при едновременно лечение с аминогликозиди или цефалоспорини или при нарушение на бъбречната функция, дължащо се на лекарства, предизвикващи увреждане на бъбреците.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на продължително лечение с торасемид трябва да се проследява редовно електролитния баланс, особено стойностите на калия, както и стойностите на глюкозата, пикочната киселина, креатинина, липидите в кръвта и броя на кръвните клетки.

Преди началото на лечението с торасемид трябва да се коригират микционните смущения.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за наличие на признаци на електролитен и обемен дефицит, както и да се следи хематокрита, особено в началото на лечението и при болни в напреднала възраст.

При пациенти с чернодробна цироза и асцит се препоръчва диуретичното лечение с всяко лекарство да се започва в болница. Твърде бързото увеличаване на диурезата при такива пациенти може да предизвика тежки електролитни нарушения и хепатална кома. Препоръчва се едновременно лечение с антагонисти на алдостерона или с калий-съхраняващи лекарства за предотвратяване на хипокалиемия и метаболитна алкалоза.

Торем съдържа лактоза, която може да е вредна за хора с недостатъчност на лактаза и със синдром на малабсорбция на глюкоза/галактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато торасемид се прилага едновременно с други лекарства или вещества, трябва да се имат предвид следните взаимодействия:

- Недостиг на калий, индуциран от торасемид, може да увеличи честотата или тежестта на нежеланите ефекти на сърдечните гликозиди.
- Може да се засили калий-изчерпващия ефект на минерал- и глюкокортикостероидите и лаксативните средства.



- Нестероидните противовъзпалителни средства (напр. индометацин) и пробенецид може да намалят диуретичния и хипотензивния ефект на торасемид.
- Ефектът на антихипертензивните лекарства може да се засили.
- Последващо лечение или започване на едновременно лечение с АСЕ инхибитор може да доведе до прекомерно понижаване на артериалното налягане.
- Действието на антидиабетните лекарства може да се намали.
- Ототоксичните и нефротоксичните ефекти на аминогликозидните антибиотици (напр. канамицин, гентамицин, тобрамицин), на цитостатици от групата на производните на платината и на цефалоспорините може да се потенцират, особено при лечение с високи дози торасемид.
- Действието на миорелаксантите с кураре-подобно действие и на теофилина може да се потенцира.
- При пациенти, получаващи високи дози салицилати, токсичността на салицилатите може да се засили.
- Бионаличността, а оттам и ефективността на торасемид, може да се намали при едновременно лечение с холестирамин.
- Торасемид може да намали отговора към норадреналин или адреналин.

4.6 Бременност и кърмене

Торасемид не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, тъй като няма натрупан опит в това отношение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индивидуално вариращите реакции към лекарството може да повлияят бдителността на пациента и съответно способността му за шофиране и работа с машини. Това важи особено в началото на лечението, при смяна на лечението с друго лекарство или започване на едновременно лечение с ново лекарство, както и при консумация на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- **Сърдечно-съдова система и електролитен баланс:**

В зависимост от дозировката и продължителността на лечение може да възникне недостиг на вода и електролити (натрий, калий, хлориди).

Понякога може да се получи влошаване на метаболитна алкалоза.

Понякога, особено в началото на лечението, може да се появят главоболие, замаяване, сънливост, чувство на слабост и мускулни крампи.

Понякога може да се наблюдава хипокалиемия, особено при диета, бедна на калий, или при пациенти с повръщане, диария, прекомерна употреба на лаксативни средства или при хронични нарушения на чернодробната функция.

В изолирани случаи, поради сгъстяване на кръвта, може да възникнат хипотония, състояния на объркване, тромбоемболични усложнения и сърдечна или мозъчна исхемия, водеща до ритъмни нарушения, стенокардия, остър инфаркт на миокарда или синкоп.

- **Стомашно-чревна система:**

Понякога може да се наблюдава стомашно-чревно разстройство (напр. загуба на апетит, болки в стомаха, гадене, повръщане, диария или запек), особено в началото на лечението.

В изолирани случаи може да се наблюдава панкреатит.



- **Отделителна система:**

При пациенти с налична обструкция на пикочните пътища като хипертрофия на простатата може да възникне задръжка на урината и дилатация на пикочния мехур поради увеличено отделяне на урина.

Рядко се наблюдава повишение на стойностите на уреята и креатинина.

- **Метаболизъм / биохимия:**

Понякога може да се наблюдава повишение на стойностите на пикочната киселина в серума, на глюкозата и липидите (триглицериди, холестерол) в кръвта.

- **Черен дроб:**

Понякога може да се наблюдава повишение на стойностите на някои чернодробни ензими (напр. γ -GT).

- **Хематология:**

В отделни случаи може да се наблюдава намаление на клетъчните елементи в кръвта (червени и бели кръвни клетки или тромбоцити).

- **Кожа / алергични реакции:**

В отделни случаи може да възникнат алергични реакции, като сърбеж, екзантем, тежки кожни реакции или фоточувствителност.

- **Други:**

Рядко е наблюдавана сухота в устата и парестезии на крайниците.

В отделни случаи може да се появят зрителни нарушения.

В изолирани случаи може да възникне шум в ушите и загуба на слуха.

4.9 Предозиране

- **Симптоми на интоксикация:**

Не е известна специфична клинична картина. При предозиране може да се наблюдава увеличена диуреза с риск от загуба на течности и електролити, което може да доведе до сънливост или объркване, хипотония, циркулаторен колапс и стомашно-чревни симптоми.

- **Лечение на интоксикацията:**

Не е известен специфичен антидот. Симптомите при предозиране обикновено изчезват при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с лекарствения продукт и при едновременна заместителна терапия с течности и електролити. Пациентът трябва да се мониторира.

- **Компенсиране на електролитните нарушения:**

- Хипокалиемия

Стойности на серумния калий под 3 mmol/l са животозастрашаващи!



При наличие на алкалоза се прилага 1 М разтвор на калиев хлорид (7.4%) като добавка към инфузионен разтвор-носител. При наличие на ацидоза се прилага 1 М разтвор на калиев бикарбонат (10.01%) като добавка към инфузионен разтвор-носител. Може да се проведе и перорална заместителна терапия, напр. гранули калиев хлорид при алкалоза или таблетки калиев бикарбонат/цитрат при ацидоза. Трябва да се внимава за хиперкалиемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност!

- Хипонатриемия

Прилага се 1 М разтвор на натриев хлорид (5.8%) като добавка към инфузионен разтвор-носител. При едновременно наличие на ацидоза се прилага 1 М разтвор на натриев бикарбонат (8.4%) като добавка към инфузионен разтвор-носител. Да се внимава за поява на хипонатриемия поради разреждане. В такъв случай най-важната мярка е ограничаване на приема на вода.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диуретик, АТС код: C03CA04

Торасемид е салуретик и действа чрез инхибиране на реабсорбцията на натрий и хлориди във възходящата част на бримката на Henle.

След перорално приложение началото на диурезата е до един час, като максимален ефект се наблюдава до 2-3 часа. Действието може да продължи до 12 часа.

При здрави индивиди повишаването на дозата в границите на 5 до 100 mg води до линейно увеличаване на екскрецията на урина, съответстващо на логаритъма на дозата (high-ceiling активност). Засилване на диурезата може да се наблюдава и ако действието на другите диуретици вече не е ефективно, напр. при наличие на увредена бъбречна функция.

Приложението на торасемид води до постепенно отзвучаване на отоците и особено до подобрение на работното състояние на сърцето при сърдечна недостатъчност чрез намаляване на пред- и след натоварването. Това води до постепенно увеличаване на сърдечния резерв (напр. до подобрение според класификацията на NYHA).

При пациенти с хипертония торасемид предизвиква постепенно намаление на артериалното налягане. След перорално приложение ефектът на понижаване на артериалното налягане започва да се забелязва през първата седмица на лечение, като максимален ефект се достига за около 12 седмици. Хипотензивният ефект може да се дължи на намаления отговор на кръвоносните съдове към действието на ангиотензин II и на норадреналина, както и на намаленото количество на интрацелуларния калций, водещо до намаление на резистентността на периферните съдове. Точният механизъм на действие на антихипертензивното лечение с диуретици обаче не е напълно изяснен.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорално приложение торасемид се резорбира бързо. Максимални серумни нива се достигат след 1 до 2 часа.



Абсолютната бионаличност на торасемид е приблизително 80-90%.

Над 99% от торасемид е свързан с плазмените протеини. Метаболитите М1, М3 и М5 се свързват с плазмените протеини съответно в 86%, 95% и 97%. Видимият обем на разпределение е 16 литра.

Метаболизъм

При човека торасемид се метаболизира до два активни метаболита (М1 и М3) и до един неактивен метаболит (М5). Още метаболити (М2 и М4) са били намерени при опити с животни, но не и при хора. Метаболитите М1 и М5 се получават чрез стъпаловидно окисление. Хидроксилването на метиловата група на фениловия пръстен води до получаване на М1, който се окислява след това до съответната карбоксилна киселина М5. Метаболит М3 се образува чрез хидроксилване на пръстена.

Торасемид и неговите метаболити се характеризират с линейна дозо-зависима кинетика, т.е. максималните серумни концентрации и площта под кривата се увеличават пропорционално на дозата.

Елиминиране

Терминалното време на полуелиминиране на торасемид и метаболитите му е 3 до 4 часа при здрави индивиди. Общият клирънс на торасемид е 40 ml/min, а бъбречният клирънс е около 10 ml/min.

Торасемид се елиминира чрез метаболизиране в черния дроб и чрез бъбречна екскреция на лекарството и метаболитите му в непроменен вид.

Около 80% от приложената доза се екскретира под формата на торасемид и метаболити в бъбречните тубули със следните средни проценти на разпределение: тоаземид – около 24%, метаболит М1 – около 12%, метаболит М3 – около 3%, метаболит М5 – около 41%.

Основният метаболит М5 няма диуретична активност. Приблизително 10% от действието на торасемид може да се отдаде на активните метаболити М1 и М3.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и нарушения на бъбречната функция времето на полуелиминиране на торасемид и на метаболит М5 е само леко увеличено в сравнение с това при здравите доброволци. Количеството на торасемид и метаболитите му, екскретирани с урината, е подобно на това при здрави индивиди. Поради това не се очаква кумулиране.

Въпреки намаленото бъбречно елиминиране, общият клирънс и времето на полуелиминиране на торасемид не се променят при бъбречна недостатъчност. Времето на полуелиминиране на М3 и М5 е удължено, докато това на М1 остава непроменено. Продължителността на действие не се повлиява от тежестта на бъбречната недостатъчност. Торасемид и метаболитите му не се отстраняват чрез хемодиализа или хемофилтрация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Торасемид е показал много ниска токсичност (LD_{50} за плъхове и мишки при перорално приложение е над 5000 mg/kg, при интравенозно приложение над 250 mg/kg).



Субакутна и хронична токсичност

Промените, наблюдавани по време на различните изследвания на токсичността върху кучета и плъхове с високи дози, се отдават на прекомерно фармакологично действие (диуреза). Установено е, че промените, предизвикани от лекарството, са обратими в голяма степен.

- Перорално приложение

Перорално приложение на торасемид в продължение на 26, 52 и 78 седмици води до дозо-зависими морфологични промени на бъбреците на кучета (разширение на тубулите, интерстициален нефрит, интерстициална фиброза), както и до повишаване на стойностите на уреята и креатинина, започващи при доза 1.8 mg/kg телесно тегло дневно.

Наблюдавано е засилване на тези морфологични промени, както и умерено повишаване на стойностите на уреята и креатинина, започващи при доза 6 mg/kg телесно тегло дневно при женските плъхове и при 10 mg/kg телесно тегло дневно при мъжките плъхове.

- Интравенозно приложение

Торасемид е бил прилаган ежедневно интравенозно на кучета и плъхове в продължение на 4 седмици.

При плъховете границата на поносимостта (MTD) е наблюдавана при доза 10 mg/kg дневно. При кучетата, които са показали по-голяма чувствителност, границата на поносимостта (MTD) е била 3 mg/kg дневно. Установени са слабо изразено повишение на стойностите на уреята и креатинина, тубулна некроза и тубулна дилатация.

Трябва да се отбележи, че в началото на опитите тези животни са имали нормална бъбречна функция. Лечение на хора с високи дози торасемид е показано само в условията на предшестващо силно ограничение на бъбречната функция.

Канцерогенност и мутагенност

Резултатите от тестовете за мутагенност *in vitro* и *in vivo* показват, че първичен туморогенен потенциал може да се изключи.

Изследванията за канцерогенност при мъжки плъхове и женски и мъжки мишки не са показали канцерогенен потенциал на торасемид.

При женските плъхове е наблюдавана дозо-зависима поява на бъбречни тумори (аденоми и аденокарциноми) след перорално приложение на повече от 6 mg/kg телесно тегло дневно в продължение на 139 седмици, като отговор на силното диуретично действие на торасемид.

Появата на бъбречни тумори при терапевтични дози при хора е малко вероятно, тъй като диуретичното действие при дозите, препоръчвани при човека, е значително по-слабо, отколкото фармакологично прекомерните дози, използвани при изследването за канцерогенност на женски плъхове.

Репродуктивна токсичност

Проучванията на репродуктивната токсичност не са дали данни за пери- и постнатална токсичност, тератогенност или ефекти на веществото върху фертилитета.



Ембриотоксичните ефекти при плъхове и зайци се отдават на високите дози в токсични граници за майките.

Не е известно дали торасемид преминава в кърмата.

Специални изследвания

Ототоксичност

Торасемид е тестван количествено за ототоксичност върху котки. Това експериментално изследване е показало, че високи дози (TD_{50} 20.8 mg/kg), прилагани интравенозно, имат потенциал за предизвикване на ототоксичност. Увреденият слух се е възстановил след острия ефект. Основният метаболит при човека (M5) не е показал ототоксично действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, царевично нишесте, силициев диоксид колоиден безводен, магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Една опаковка съдържа 28 броя таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
Германия
Тел: +49 (06172) 888-01
Факс: +49 (06172) 888-2740

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



II-15 523

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

29/12/2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2006 г.

