

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diuver 5 mg tablete
Diuver 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Diuver 5 mg tablete: Ena tableta vsebuje 5 mg torasemida.
Diuver 10 mg tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg torasemida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Diuver 5 mg tablete vsebuje 58,44 mg laktoze.
Ena tableta zdravila Diuver 10 mg tablete vsebuje 116,88 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Diuver 5 mg tablete so bele do motno bele, okrogle bikonveksne tablete z zarezo na eni strani in označbo 915 na drugi strani.

Diuver 10 mg tablete so bele do motno bele, okrogle bikonveksne tablete z zarezo na eni strani in označbo 916 na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Diuver 5 mg tablete: Esencialna hipertenzija, edem zaradi zastojne srčne odpovedi, pljučni edem, edem pri jetrni ali ledvični bolezni.

Diuver 10 mg tablete: Edem zaradi zastojne srčne odpovedi, pljučni edem, edem pri jetrni ali ledvični bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Esencialna hipertenzija: Priporočeni odmerek je 2,5 mg torasemida enkrat na dan, peroralno. Po potrebi lahko odmerek povečate na 5 mg enkrat na dan. Raziskave kažejo, da odmerki, večji od 5 mg na dan, ne povzročijo dodatnega znižanja krvnega tlaka. Največji učinek nastopi po približno dvanajstih tednih neprekinjenega zdravljenja.

Edem zaradi zastojne srčne odpovedi, pljučni edem, edem pri jetrni ali ledvični bolezni: Običajni odmerek je 5 mg enkrat na dan, peroralno. To je običajno tudi vzdrževalni odmerek. Po potrebi lahko odmerek postopoma povečujete do 20 mg enkrat na dan. V posameznih primerih so uporabili celo odmerke po 40 mg torasemida na dan.

Starostniki

Podatkov o prilagajanju odmerkov pri starostnikih ni. Trenutno še ni dovolj izkušenj za splošna priporočila.

Pediatrična populacija

Izkušenj z uporabo torasemida pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni, zato uporabe pri njih ne priporočamo.

Okvara jeter in ledvic

Podatki o prilagajanju odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic so omejeni. Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvaro jeter, saj se lahko pri njih zvišajo koncentracije torasemida v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete se lahko jemljejo ne glede na obroke hrane. Priporočljivo jih je vzeti zjutraj. Zaužije se jih z malo tekočine. Ne sme se jih žvečiti.

Torasemid je običajno namenjen za dolgotrajno zdravljenje ali do odprave edemov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na torasemid in druge sulfonilsečnine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ledvična odpoved z anurijo,
- jetrna koma in prekomatozna stanja,
- hipotenzija,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokaliemijo, hiponatriemijo, hipovolemijo in motnje uriniranja (npr. benigna prostatična hiperplazija) moramo odpraviti še pred uporabo torasemida.

Pri srčnih aritmijah (npr. sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje) je potrebno torasemid uporabljati previdno.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s torasemidom priporočamo redno spremljanje ravnovesja elektrolitov (še zlasti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kardiotonične glikozide, glukokortikoide, mineralokortikoide in odvajala), glukoze, sečne kisline, kreatinina, lipidov v krvi in krvne slike (rdečih in belih krvničk ter trombocitov).

Priporočljivo je tudi skrbno spremljanje bolnikov, nagnjenih k hiperurikemiji in protinu. Pri latentni in manifestni sladkorni bolezni morate spremljati presnovo ogljikovih hidratov.

Zaradi pomanjkanja izkušenj z zdravljenjem s torasemidom, je potrebna previdnost pri naslednjih stanjih:

- patološke spremembe acido-baznega ravnovesja,
- sočasno zdravljenje z litijem, aminoglikozidi ali cefalosporini,
- okvara ledvic zaradi nefrotoksičnih snovi,
- otroci do 12. leta starosti in mladostniki od 12.-18. leta starosti,
- patološke spremembe v številu krvnih celic (npr. trombocitopenija ali anemija brez okvare ledvic).

To zdravilo vsebuje 58,44 mg (Diuver 5 mg tablete) oz. 116,88 mg (Diuver 10 mg tablete) laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi torasemida s kardiotioničnimi glikozidi lahko pomanjkanje kalija, magnezija ali obeh poveča občutljivost srčne mišice za takšna zdravila. Kaliuretični učinek mineralokortikoidov in glukokortikoidov ter odvajal je lahko povečan.

Sočasna uporaba torasemida lahko okrepi delovanje antihipertenzivov, zlasti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE).

Zaporedno ali sočasno zdravljenje z zaviralci ACE ali uvedba dodatnega zdravila ob zdravljenju z zaviralcem ACE lahko povzroči prehodno hipotenzijo. Ta učinek lahko kar najbolj zmanjšate z zmanjšanjem začetnega odmerka zaviralca ACE, z zmanjšanjem odmerka, z začasno ukinitvijo torasemida ali z obojim, in sicer 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z ACE zaviralci.

Torasemid lahko zmanjša odzivnost arterij na vazopresorje, ki zvišujejo krvni tlak npr. na adrenalin ali noradrenalin.

Delovanje antidiabetikov je lahko zmanjšano.

Torasemid, še posebej v velikih odmerkih, lahko okrepi nefrotoksične in ototoksične učinke aminoglikozidnih antibiotikov, toksičnost preparatov s cisplatinom in nefrotoksične učinke cefalosporinov.

Torasemid lahko okrepi tudi delovanje mišičnih relaksantov, ki vsebujejo kurare in teofilin.

Nesteroidni antirevmatiki (npr. indometacin) lahko, verjetno zaradi inhibicije sinteze prostaglandinov, zmanjšajo diuretčni in hipotenzivni učinek torasemida.

Probenecid lahko z zmanjšanjem tubularne sekrecije zmanjša učinkovitost torasemida.

Lahko se zveča koncentracija litija v serumu in okrepijo njegovi nevtoksični učinki.

Torasemid zavira izločanje salicilatov preko ledvic in tako zveča tveganje za njihovo toksičnost pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke salicilatov.

Sočasne uporabe torasemida in holestiramina pri človeku še niso raziskovali, v raziskavi na živalih pa se je pri sočasni uporabi holestiramina zmanjšala absorpcija peroralno danega torasemida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o učinku torasemida na zarodek in plod pri človeku.

Raziskave na podganah niso pokazale nobenih teratogenih učinkov, pri brejih kunčjih in podganjih samicah pa so zabeležili toksične učinke na zarodku in brejih samicah po velikih odmerkih torasemida. Torasemid prehaja skozi posteljico in povzroča motnje elektrolitskega ravnovesja pri plodu. Obstaja tudi tveganje za neonatalno trombocitopenijo.

Dokler ne bo na voljo več podatkov, se lahko torasemid uporablja med nosečnostjo samo v primeru, ko koristi zdravljenja očitno odtehtajo morebitna tveganja. V takem primeru je potrebno uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek.

Dojenje

Podatkov o izločanju torasemida v mleko pri ljudeh in živalih ni.

Doječe matere torasemida ne smejo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kot velja tudi za druga zdravila, ki povzročijo spremembo krvnega tlaka, morate bolnike, ki jemljejo torasemid, opozoriti, naj v primeru omotice ali podobnih simptomov ne vozijo in ne delajo s stroji. To velja še zlasti na začetku zdravljenja, ob povečevanju odmerkov, spremembah zdravljenja ali ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v naslednje skupine:

- zelo pogosti: $\geq 1/10$
- pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

- redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
- zelo redki: $< 1/10.000$
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: v odvisnosti od odmerka in trajanja zdravljenja, lahko prihaja do motenj v ravnovesju vode in elektrolitov, zlasti če bolnik uživa izrazito malo soli.

Hipokaliemija (zlasti, če je bolnik na dieti z omejenim vnosom kalija, v primeru bruhanja, driske ali prekomerne uporabe odvajal ali pri bolnikih, ki imajo odpoved jeter).

Pri izraziti diurezi, zlasti na začetku zdravljenja in pri starejših bolnikih, se lahko pojavijo znaki in simptomi pomanjkanja elektrolitov in hipovolemije, kot so glavobol, omotica, hipotenzija, šibkost, zaspanost, zmedenost, izguba apetita in krči. Morda bo treba prilagoditi odmerek.

Ravni sečne kisline v serumu, glukoze in lipidov se lahko povišajo.

Poslabšanje metabolične alkaloze.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, utrujenost, šibkost.

Redki: parestezija v okončinah.

Zelo redki: motnje vida.

V posameznih primerih sta se pojavila tinitus in poslabšanje sluha.

Žilne bolezni/srčne bolezni

Zelo redki: tromboembolični zapleti ter motnje v delovanju srca in osrednjega živčnega sistema zaradi hemokoncentracije (vključno s srčno in možgansko ishemijo), posledica pa so npr. srčne aritmije, angina pectoris, akutni miokardni infarkt ali sinkopa.

Bolezni prebavil

Pogosti: izguba apetita, bolečina v želodcu, navzeja, bruhanje, driska, zaprtost.

Zelo redki: pankreatitis

Neznana pogostnost: suha usta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: povišane ravni nekaterih jetrnih encimov, npr. gama-glutamilttransferaze.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: alergijske reakcije (kot so pruritis, izpuščaj in preobčutljivost za svetlobo), hude kožne reakcije.

Bolezni sečil

Občasni: pri bolnikih, ki imajo obstrukcijo pretoka urina, se lahko pojavi retenca urina.

Povišanje koncentracije sečnine in kreatinina v serumu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Morebitna značilna slika zastrupitve s torasemidom ni znana. Če pride do prevelikega odmerjanja, lahko nastopi močna diureza z nevarnostjo izgube tekočine in elektrolitov, ki lahko vodi do somnolence, zmedenosti, hipotenzije in cirkulatornega kolapsa. Pojavijo se lahko prebavne motnje.

Zdravljenje

Specifičen antidot za torasemid ni znan. Pri pojavu simptomov in znakov prevelikega odmerjanja morate zmanjšati odmerek torasemida ali ga popolnoma ukiniti in bolniku sočasno nadomeščati tekočine in elektrolite.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, oznaka ATC:C03CA04. Torasemid je diuretik zanke, vendar so njegove farmakodinamične lastnosti pri majhnih odmerkih podobne lastnostim tiazidnih diuretikov kar zadeva stopnjo in dolžino diureze. Pri večjih odmerkih torasemid povzroči hitro, od odmerka odvisno diurezo, z visokim vrhom delovanja. Učinek je največji 2 do 3 ure po peroralni aplikaciji. Pri odmerkih med 5 mg in 100 mg, danih zdravim prostovoljcem, je odnos med odmerkom in povečanjem diuretičnega učinka log-linearen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Torasemid se po peroralni uporabi absorbira hitro in skoraj popolnoma, največjo serumsko koncentracijo pa doseže po eni do dveh urah. Sistemska biološka uporabnost po peroralni aplikaciji je 80-90 %.

Porazdelitev

Več kot 99 % odmerka torasemida se veže na plazemske beljakovine. Presnovki M1, M3 in M5 se vežejo v 86 %, 95 % oziroma 97 %. Navidezni volumen porazdelitve torasemida je 16 l.

Biotransformacija

Torasemid se presnovi do treh presnovkov M1, M3 in M5, in sicer s postopno oksidacijo, hidrosilacijo ali hidrosilacijo obroča. Hidrosilni metaboliti imajo diuretični učinek. Presnovka M1 in M3 prispevata približno 10 % diuretičnega učinka, presnovek M5 pa je biološko neaktiven.

Izločanje

Končna razpolovna doba torasemida in njegovih presnovkov pri zdravih preiskovancih je tri do štiri ure. Skupni očistek torasemida je 0,667 ml/s oz. 40 ml/min, ledvični očistek pa približno 0,167 ml/s oz. 10 ml/min. Približno 80 % prejetega odmerka se izloči v obliki torasemida in presnovkov v ledvične tubule (torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3 %, M5 41 %).

Pri ledvični odpovedi je razpolovna doba izločanja torasemida nespremenjena, podaljšata pa se razpolovni dobi presnovkov M3 in M5. Torasemid in njegovi presnovki se s hemodializo ali hemofiltracijo ne izločajo v znatni meri.

Pri bolnikih z okvaro jeter so opazili zvečane koncentracije torasemida v plazmi, najverjetneje zaradi zmanjšane presnove v jetrih. Pri bolnikih z okvaro jeter ali srca se nekoliko podaljšata razpolovna časa torasemida in njegovega presnovka M5. Kopičenje pa je malo verjetno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem odmerku, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Spremembe, ki so jih ugotavljali v raziskavah toksičnosti pri psih in podganah pri velikih odmerkih torasemida, lahko pripišemo njegovemu prekomernemu farmakodinamičnemu delovanju (diureza). Med temi spremembami so bile npr. zmanjšanje telesne mase, povečanje koncentracije kreatinina in sečnine in ledvične spremembe, npr. dilatacija tubulov in intersticijski nefritis. Vse spremembe, ki jih je sprožilo zdravilo, so bile reverzibilne.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Raziskave reprodukcijske toksičnosti na podganah niso pokazale nobenih teratogenih učinkov zdravila, vendar so po velikih odmerkih pri brejih kunčjih in podganjih samicah zabeležili toksične učinke na zarodku in brejih samicah. Učinkov zdravila na plodnost niso opazili. Torasemid prehaja posteljico in povzroča motnje elektrolitskega ravnovesja pri plodu.

Torasemid ni vplival na razvoj tumorjev pri miših. Pri podganjih samicah, ki so prejemale velike odmerke, so zabeležili statistično značilno zvečanje števila ledvičnih adenomov in karcinomov. Kaže, da ta podatek ni pomemben za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Diuver 5 mg tablete:
škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)

Diuver 10 mg tablete:
škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d.o.o.
Pot k sejmišču 35
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

H/04/00484/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31.12.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 18.10.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 9. 2020