SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Torasemide Egis 5 mg
Torasemide Egis 10 mg
Torasemide Egis 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5, 10 alebo 20 mg torazemidu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Torasemide Egis 5 mg: Každá tableta obsahuje 57,95 mg laktózy (vo forme 61,0 mg monohydrátu laktózy).

Torasemide Egis 10 mg: Každá tableta obsahuje 115,90 mg laktózy (vo forme 122,0 mg monohydrátu laktózy).

Torasemide Egis 20 mg: Každá tableta obsahuje 231,80 mg laktózy (vo forme 244,0 mg monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Torasemide Egis 5 mg: Biele až takmer biele okrúhle (Ø 6 mm) vypuklé tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Torasemide Egis 10 mg: Biele až takmer biele okrúhle (Ø 8 mm) ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Torasemide Egis 20 mg: Biele až takmer biele okrúhle (Ø 10 mm) vypuklé tablety so štvrtiacou ryhou na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Torasemide Egis je indikovaný na liečbu edémov spôsobených kongestívnym zlyhávaním srdca, ako aj ochorením obličiek alebo pečene.

Torasemide Egis je indikovaný samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami na liečbu hypertenzie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Kongestívne zlyhávanie srdca: Zvyčajná začiatočná dávka je 10 alebo 20 mg torazemidu denne, podávaná ako jednorazová dávka. Ak je diuretická odpoveď nedostatočná, dávka sa má zvýšiť približne dvojnásobne, kým sa nedosiahne diuretická odpoveď.

Chronické zlyhávanie obličiek: Zvyčajná začiatočná dávka je 20 mg torazemidu denne, podávaná ako jednorazová dávka. Ak je diuretická odpoveď nedostatočná, dávka sa má zvýšiť približne dvojnásobne, kým sa nedosiahne diuretická odpoveď.

Cirhóza pečene: Zvyčajná začiatočná dávka je 5 alebo 10 mg torazemidu denne, podávaná ako jednorazová dávka v kombinácii s antagonistom aldosterónu alebo diuretikom šetriacim draslík. Ak je diuretická odpoveď nedostatočná, dávka sa má zvýšiť približne dvojnásobne, kým sa nedosiahne diuretická odpoveď. Jednorazové dávky vyššie ako 40 mg neboli dostatočne preskúmané.

Hypertenzia: Zvyčajná začiatočná dávka je 2,5 – 5 mg torazemidu jedenkrát denne. Ak sa dostatočné zníženie krvného tlaku nedosiahne v priebehu štyroch až šiestich týždňov, dávka sa má zvýšiť na 10 mg denne ako jednorazová dávka a ak táto dávka neprináša dostatočnú odpoveď, do liečebného režimu sa má pridať ďalšie antihypertenzívum.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
Pre starších ľudí neexistujú žiadne špeciálne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Účinnosť a bezpečnosť torazemidu u detí neboli doteraz stanovené.

Porucha funkcie obličiek
Klírens je u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížený, ale celkové plazmatické koncentrácie nie sú významne ovplyvnené.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, pretože polčasy torazemidu a jeho metabolitov sú u týchto pacientov len mierne zvýšené. Torazemid je kontraindikovaný u pacientov s hepatálnou kómou (*coma hepaticum*) (pozri časť 4.3). Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s cirhózou pečene a ascitom (pozri časť 4.4). Zvláštna opatrnosť je potrebná aj ak sa torazemid podáva pacientom s hepatálnou encefalopatiou v anamnéze.

Spôsob podávania

Tablety torazemidu sú určené na perorálne použitie. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa môžu užívať kedykoľvek podľa vlastného uváženia, ale preferuje sa ich užívanie s raňajkami. Tablety sa musia prehltnúť nerozhryzené a zapiť malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na torazemid, deriváty sulfonylmočoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Zlyhávanie obličiek s anúriou.
- Hepatálna kóma, kým sa stav nezlepší alebo neodznie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Torazemid môže spôsobiť silnú diurézu s depléciou vody a elektrolytov. Preto je potrebný starostlivý lekársky dohľad a intervaly dávkovania sa majú prispôsobiť individuálnym potrebám každého pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať monitorovaniu na začiatku liečby a u starších pacientov. Odporúča sa monitorovanie rovnováhy elektrolytov v sére (najmä draslíka v sére a to najmä u pacientov súbežne liečených digitalisovými glykozidmi, glukokortikoidmi, mineralokortikoidmi alebo laxatívami), glukózy, kyseliny močovej, kreatinínu, lipidov a krvného obrazu (červené a biele krvinky a krvné doštičky), najmä počas dlhodobej liečby torazemidom, kvôli kontrole prejavov straty elektrolytov a hemokoncentrácie.

U pacientov s arytmiami môže byť podávanie kľučkových diuretík potenciálne život ohrozujúce kvôli zmenám hladín elektrolytov (draslík, sodík, vápnik a horčík). Zloženie elektrolytov v krvi sa má pravidelne kontrolovať. Pri podávaní torazemidu pacientom s arytmiou sa odporúča osobitná opatrnosť.

Poruchy močenia sa musia upraviť pred začiatkom liečby torazemidom. Pri podávaní torazemidu pacientom trpiacim závažnou retenciou moču sa odporúča mimoriadna opatrnosť. Pacientov s čiastočnou retenciou moču je potrebné starostlivo sledovať.

Pri nefrotickom syndróme má prioritu liečba primárneho ochorenia.

U pacientov s cirhózou pečene a ascitom sa odporúča začať diurézu akýmkoľvek liekom v nemocnici. Ak je diuréza u týchto pacientov príliš rýchla, môže vyvolať závažné zmeny elektrolytov a hepatálnu kómu. Pri podávaní torazemidu pacientom s hepatálnou encefalopatiou v anamnéze sa odporúča osobitná opatrnosť. Aby sa predišlo hypokaliémii a metabolickej alkalóze, odporúča sa súbežné užívanie antagonistov aldosterónu alebo liekov viažucich draslík.

Torazemid môže spôsobiť hypokaliémiu, ktorá má významné účinky na svalové bunky srdca, kostry a čriev. Predstavuje najmä závažné riziko komorových a predsieňových arytmií. Preto je potrebné u pacientov starostlivo sledovať hladiny draslíka počas liečby torazemidom. Existujúca hypokaliémia alebo hypokaliémia, ktorá sa vyvinula počas liečby torazemidom sa má upraviť.

Nízke hladiny sodíka sa majú upraviť pred alebo počas liečby torazemidom.

Hypovolémiu je potrebné upraviť pred alebo počas liečby torazemidom. Torazemid sa má pacientom s hypovolémiou podávať len vo výnimočných prípadoch a za intenzívneho monitorovania.

Kľučkové diuretiká môžu zhoršiť existujúcu hypotenziu. Ak hypotenzný pacient s edémom potrebuje liečbu diuretikami, hypotenzia sa má upraviť pred alebo počas liečby torazemidom.

U pacientov užívajúci diuretiká existuje zvýšené riziko záchvatov dny. Pri podávaní torazemidu pacientom s dnou sa odporúča mimoriadna opatrnosť.

Pacienti alergickí na sulfónamidy môžu byť alergickí aj na torazemid.

Tablety Torasemide Egis obsahujú laktózu.
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok súbežne podávaných antihypertenzív, najmä inhibítorov ACE alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II, môže byť zosilnený. Následná alebo kombinovaná liečba alebo začatie novej súbežnej liečby inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II môže viesť k závažnej hypotenzii. Môže sa zvýšiť riziko renálnej insuficiencie vyvolanej ACE.

Pri súbežnom užívaní so srdcovými glykozidmi môže nedostatok draslíka a/alebo horčíka zvýšiť citlivosť srdcového svalu na tieto lieky. Účinok mineralokortikoidov, glukokortikoidov a laxatív na znižovanie hladiny draslíka sa môže zvýšiť.

Torazemid môže znížiť účinok antidiabetík.

Nesteroidové protizápalové lieky a probenecid môžu znížiť diuretický a hypotenzívny účinok torazemidu. Diuretiká môžu zvýšiť riziko renálneho zlyhávania vyvolaného NSAID.

Torazemid inhibuje renálne vylučovanie salicylátov, čím u pacientov užívajúcich vysoké dávky salicylátov zvyšuje riziko neurotoxických účinkov salicylátu. Okrem toho sa u pacientov užívajúcich salicyláty zvyšuje riziko opakovaných záchvatov dny.

Torazemid, najmä vo vysokých dávkach, môže zvýšiť nefrotoxické a ototoxické účinky aminoglykozidových antibiotík (napr. kanamycín, gentamicín, tobramycín), cytotoxicitu derivátov platiny a nefrotoxické účinky cefalosporínov. Pri súbežnom užívaní je potrebná opatrnosť.

Torazemid môže ovplyvniť (zvýšiť alebo znížiť) plazmatickú hladinu teofylínu a účinok niektorých svalových relaxancií. Odporúča sa monitorovať hladiny teofylínu v sére.

Súbežné užívanie torazemidu s lítiom môže zvýšiť sérové koncentrácie lítia a jeho kardiotoxické a neurotoxické účinky.

Súbežné užívanie torazemidu s kolestyramínom môže znížiť absorpciu a tým aj účinnosť perorálneho torazemidu.

Torazemid je substrátom cytochrómu P450 CYP2C8 a CYP2C9. Môže dôjsť k interakcii medzi ligandmi toho istého enzýmu. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú taktiež katalyzované týmito izoformami cytochrómu, sa preto má dôkladne sledovať, aby sa predišlo nežiaducim sérovým hladinám týchto liekov. Táto interakcia bola preukázaná u kumarínových derivátov. Potenciál liekovej interakcie pre látky s úzkym terapeutickým rozpätím môže byť kritický.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
S účinkami torazemidu na ľudské embryo a plod nie sú dostatočné klinické skúsenosti. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú a vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3). Pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie skúsenosti, torazemid sa má podávať počas tehotenstva len po dôkladnom zvážení, či prínosy jednoznačne prevažujú nad rizikami. Má sa použiť najnižšia možná dávka. Diuretiká nie sú vhodné na rutinnú liečbu hypertenzie a edémov počas tehotenstva, pretože môžu zhoršiť placentárnu perfúziu, a tým aj intrauterinný rast. Ak sa v prípade srdcovej alebo renálnej insuficiencie musí tehotnej žene podávať torazemid, musia sa dôkladne sledovať elektrolyty a hematokrit, ako aj rast plodu.

Dojčenie
Informácie o tom, či torazemid prechádza do materského mlieka, sú nedostatočné. Riziko pre novorodenca/dieťa nemožno vylúčiť. Kľučkové diuretiká môžu znížiť tvorbu mlieka. Rozhodnutie o ukončení dojčenia alebo liečby torazemidom sa musí urobiť s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita
V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tak ako v prípade iných liekov, ktoré spôsobujú zmeny krvného tlaku, aj pacientov užívajúcich torazemid je potrebné upozorniť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak pociťujú závrat

alebo súvisiace príznaky. Platí to najmä na začiatku liečby, pri zvyšovaní dávky, zmene lieku, začatí užívania ďalších liekov alebo pri súbežnej konzumácii alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému
Neznáme: Trombocytopénia, leukopénia, anémia

Poruchy metabolizmu a výživy
Časté: Metabolická alkalóza, nerovnováha elektrolytov a tekutín (napr. hypovolémia, hypokaliémia, hyponatriémia)

Poruchy nervového systému
Časté: Bolesť hlavy, závrat
Neznáme: Mozgová ischémia, parestézia, zmätenosť

Poruchy oka
Neznáme: Poruchy videnia

Poruchy ucha a labyrintu
Neznáme: Tinitus, hluchota

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Neznáme: Ischémia myokardu, akútny infarkt myokardu, angína pektoris, synkopa, hypotenzia

Poruchy ciev
Neznáme: Embólia

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté: Gastrointestinálne poruchy (napr. strata chuti do jedla, bolesť v hornej časti brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha)
Neznáme: Sucho v ústach, pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest
Menej časté: Zvýšené pečeňové enzýmy (napr. zvýšená gamaglutamyltransferáza)

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Veľmi zriedkavé: Alergické kožné reakcie (napr. pruritus, exantém), fotosenzitívna reakcia
Neznáme: Závažné kožné reakcie (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Časté: Svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest
Menej časté: Retencia moču, dilatácia močového mechúra
Zriedkavé: Zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: Únava, asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Menej časté: Zvýšenie sérovej koncentrácie kyseliny močovej a glukózy, ako aj lipidov (napr. zvýšené sérové triglyceridy, zvýšený sérový cholesterol)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy
Typický obraz intoxikácie nie je známy. V dôsledku nadmerného farmakologického účinku možno pri predávkovaní očakávať prejavy a príznaky, ako sú: výrazná diuréza, smäd, dehydratácia, hypovolémia, hypotenzia, hyponatriémia, hypokaliémia, hypochloremická alkalóza, hemokoncentrácia, počiatočná polyúria a v prípade veľkej straty tekutín oligúria a anúria. Sekundárne k strate tekutín a elektrolytov boli hlásené bolesť hlavy, zmätenosť, závrat, parestézie, svalová slabosť, možné záchvaty a kóma, ortostatická hypotenzia, synkopa, zmeny EKG, arytmie, nevoľnosť, vracanie a bolesti brucha.

Liečba
Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania má zahŕňať náhradu tekutín a elektrolytov (rehydratácia, úprava rovnováhy elektrolytov a kyselín). Ak je to odôvodnené, odporúča sa vyprázdnenie žalúdka alebo podanie adsorpčného uhlia. V prípade závažnej dehydratácie/poruchy rovnováhy elektrolytov sa má kontinuálne monitorovať EKG. K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že fyziologické opatrenia (napr. zmena pH moču) môžu urýchliť elimináciu torazemidu a jeho metabolitov. Laboratórne stanovenia sérových hladín torazemidu a jeho metabolitov nie sú bežne dostupné. Keďže torazemid nie je dialyzovateľný, hemodialýza elimináciu neurýchli.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká, diuretiká so silným účinkom, ATC kód: C03CA04

Mechanizmus účinku
Mikropunkčné štúdie na zvieratách ukázali, že torazemid pôsobí zvnútra lúmenu hrubej ascendentnej časti Henleho kľučky, kde inhibuje transportný systém $Na^+/K^+/2Cl^-$. Klinicko-farmakologické štúdie potvrdili toto miesto účinku u ľudí bez preukázaných účinkov na iné segmenty nefrónu. Diuretická aktivita preto koreluje lepšie s rýchlosťou vylučovania zlúčeniny močom ako s koncentráciou v krvi. Torazemid zvyšuje vylučovanie sodíka, chloridov a vody močom, ale významne nemení rýchlosť glomerulárnej filtrácie, prietok plazmy obličkami ani acidobázickú rovnováhu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Diuretické účinky torazemidu nastupujú do 10 minút po intravenóznom podaní a dosahujú maximum v priebehu prvej hodiny. Pri perorálnom podaní sa diuréza začína do jednej hodiny a vrcholí počas prvej alebo druhej hodiny. Diuréza pretrváva 6 až 8 hodín bez ohľadu na spôsob podania.
U zdravých osôb liečených jednorazovými dávkami 2,5 až 20 mg je vzťah medzi dávkou a odpoveďou vzhľadom na vylučovanie sodíka lineárny. Po jednorazovej dávke do 10 mg je zvýšenie vylučovania draslíka zanedbateľné a po dávke 20 mg len mierne (5 až 15 mEq).

Torazemid sa skúmal v kontrolovaných skúšaniach u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca klasifikovaným ako triedy II až IV podľa New York Heart Association (NYHA). V týchto skúšaniach dosiahli pacienti liečení 10 – 20 mg torazemidu denne významne väčšie zníženie hmotnosti a edémov ako tí, ktorí dostávali placebo.

V skúšaniach u pacientov s neanurickým zlyhávaním obličiek liečených jednorazovými dávkami viedli vysoké dávky torazemidu (20 až 200 mg) k výraznému zvýšeniu vylučovania sodíka a vody. U pacientov, ktorých stav z hľadiska závažnosti vyžadoval hemodialýzu, sa nepreukázalo, že chronická liečba torazemidom až do dávky 200 mg spôsobuje v rovnovážnom stave akúkoľvek retenciu tekutín.

Aj pri podávaní antagonistov aldosterónu pacientom s edémom alebo ascitom v dôsledku cirhózy pečene spôsoboval torazemid zvýšenie vylučovania sodíka a tekutín. Rýchlosť vylučovania sodíka močom vo vzťahu k zodpovedajúcej koncentrácii torazemidu je nižšia u pacientov s cirhózou ako u zdravých osôb (pravdepodobne kvôli výslednému hyperaldosteronizmu a retencii sodíka, ktoré sú charakteristické pre portálnu hypertenziu a ascites). Vzhľadom na vyšší renálny klírens torazemidu u pacientov s cirhózou pečene však majú tieto faktory tendenciu kompenzovať sa a výsledkom je celková natriuretická odpoveď podobná tej, ktorá sa pozoruje u zdravých osôb.

V kontrolovaných skúšaniach sa preukázalo, že torazemid znižuje krvný tlak u pacientov s esenciálnou hypertenziou, ak sa podáva jedenkrát denne v dávkach 5 až 10 mg. Antihypertenzívny účinok sa blíži k vrcholu po štyroch až šiestich týždňoch liečby, ale môže sa naďalej zvyšovať až 12 týždňov.

Dochádza k poklesu systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo na chrbte a v stoji. Nepreukázal sa žiadny významný ortostatický účinok a rozdiel v znížení tlaku na vrchole účinku je len minimálny.

Pri prvom podaní torazemidu sa denné vylučovanie sodíka močom zvyšuje najmenej počas jedného týždňa. Pri chronickom podávaní je však denná strata sodíka vyvážená jeho príjmom v strave. Ak sa podávanie torazemidu náhle ukončí, krvný tlak sa v priebehu niekoľkých dní vráti na hodnoty pred liečbou bez toho, aby ich prekročil.

Torazemid sa podával súbežne s beta-adrenergnými blokátormi, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) a antagonistami vápnika. Neboli pozorované žiadne nežiaduce interakcie a nebola potrebná žiadna špeciálna úprava dávkovania.

Zo všetkých pacientov liečených torazemidom v klinických skúšaniach v Spojených štátoch a Európe sa medzi mladšími a staršími pacientmi nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti súvisiace s vekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Torazemid sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Biologická dostupnosť torazemidu je približne 80 % s malými individuálnymi rozdielmi; 90 % interval spoľahlivosti je 75 % až 89 %. Liečivo sa absorbuje s malým efektom metabolizmu prvého prechodu (*first-pass*) a sérová koncentrácia dosiahne svoje maximum (C_{max}) do jednej hodiny po perorálnom podaní. C_{max} a plocha pod krivkou sérovej koncentrácie a času (AUC) po perorálnom podaní sú úmerné dávke v rozmedzí 2,5 až 200 mg. Súbežná konzumácia jedla predlžuje čas do dosiahnutia C_{max} približne o 30 minút, ale celková biologická dostupnosť (AUC) a diuretická aktivita zostávajú nezmenené. Absorpcia je v podstate neovplyvnená zlyhávaním obličiek alebo pečene.

Distribúcia
Viac ako 99 % torazemidu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem torazemidu je 12 až 15 litrov u zdravých dospelých ako aj u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo kongestívnym zlyhávaním srdca. U pacientov s cirhózou pečene je distribučný objem približne dvojnásobný.

Biotransformácia
Torazemid sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C9 na tri metabolity (M1, M3 a M5). Metabolity M1 a M5 vznikajú postupnou oxidáciou metylovej skupiny na fenylovom kruhu na karboxylovú kyselinu a metabolit M3 vzniká hydroxyláciou kruhu. U ľudí je hlavným metabolitom

derivát karboxylovej kyseliny, ktorý je biologicky neaktívny. Dva z vedľajších metabolitov majú určitú diuretickú aktivitu, ale z praktického hľadiska metabolizmus ukončuje účinok liečiva. Metabolity M2 a M4 zistené v pokusoch na zvieratách neboli u ľudí detegované.

Eliminácia
Eliminačný polčas torazemidu u zdravých osôb je približne 3,5 hodiny. Torazemid sa z obehu odstraňuje pečeňovým metabolizmom (približne 80 % celkového klírensu), ako aj vylučovaním močom (približne 20 % celkového klírensu u pacientov s normálnou funkciou obličiek).
Keďže sa torazemid vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (> 99 %), len veľmi malá časť sa dostane glomerulárnou filtráciou do tubulárneho moču. Väčšina renálneho klírensu torazemidu prebieha aktívnou sekréciou molekuly z proximálnych tubulov do tubulárneho moču.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek je klírens torazemidu výrazne znížený, ale celkový plazmatický klírens sa významne nemení. Menšia časť podanej dávky sa uvoľňuje do intraluminálneho miesta účinku a natriuretický účinok diuretika je znížený. Diuretická odpoveď sa stále môže dosiahnuť vyššími dávkami aj pri zlyhávaní obličiek. Celkový plazmatický klírens a eliminačný polčas torazemidu zostávajú pri zníženej funkcii obličiek normálne, pretože hepatálny metabolický klírens zostáva nedotknutý. Torazemid a jeho metabolity sa významne neodstraňujú hemodialýzou ani hemofiltráciou.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s cirhózou pečene sú distribučný objem, plazmatický polčas a renálny klírens zvýšené, ale celkový klírens zostáva nezmenený.

Starší pacienti
Farmakokinetický profil torazemidu u zdravých starších osôb je podobný ako u mladších osôb, s výnimkou zníženia renálneho klírensu súvisiaceho s poklesom funkcie obličiek s vekom. Celkový plazmatický klírens a eliminačný polčas však zostávajú nezmenené.

Iné osobitné skupiny pacientov
U pacientov s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca sa zdá, že hepatálny a renálny klírens sú znížené, pravdepodobne v dôsledku preťaženia pečene a zníženého prietoku plazmy obličkami. Celkový klírens torazemidu je približne 50 % klírensu u zdravých dobrovoľníkov a plazmatický polčas a AUC sa úmerne zvyšujú. Vzhľadom na nižší renálny klírens sa do intraluminálneho miesta účinku uvoľňuje menšia časť podanej dávky, takže pri danej dávke je natriuréza u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca nižšia ako u zdravých osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zmeny pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u psov a potkanov sú považované za následky nadmerného farmakodynamického účinku (diurézy).

Torazemid nepreukázal žiadny genotoxický potenciál. U myší sa nepozoroval žiadny karcinogénny potenciál, u potkanov sa však zistilo poškodenie renálnych tubulov, intersticiálny zápal a štatisticky významný nárast počtu renálnych adenómov a karcinómov, hoci výskyt nádorov nebol oveľa vyšší ako v kontrolných skupinách.

Teratogenita
U potkanov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri dávkach až do 19,6-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu tela. Pri materskej toxicite sa však u králikov zistila teratogenéza, ako aj znížená životaschopnosť plodu a oneskorená osifikácia pri dávkach 3,1-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu tela. U potkanov sa pri dávkach približne 1,2-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu

tela pozorovala oneskorená osifikácia, znížený prírastok hmotnosti matky a zvýšená úmrtnosť počas prvých 3 dní života spolu s dávkovo závislým znížením telesnej hmotnosti matky a plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
predželatinovaný kukuričný škrob
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 tabliet v PVC/PVdC//Al blistroch v papierovej škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Torasemide Egis 5 mg: 50/0350/26-S
Torasemide Egis 10 mg: 50/0351/26-S
Torasemide Egis 20 mg: 50/0352/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026