

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Torasemide HEXAL 100 mg, tabletid

Torasemide HEXAL 200 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Torasemide HEXAL 100 mg

Üks tablett sisaldab 100 mg torasemiidi.

Torasemide HEXAL 200 mg

Üks tablett sisaldab 200 mg torasemiidi.

INN. *Torasemidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMIVORM

Tablett

Torasemide HEXAL 100 mg tabletid: poolitusjoonega valge kuni kollakasvalge ümmargune tablett. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Torasemide HEXAL 200 mg tabletid: mõlemal pool kahe ristuva poolitusjoonega valge kuni kollakasvalge ümmargune tablett.

Tableti saab jagada neljaks võrdseks annuseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Torasemiidi manustamine on näidustatud vaid patsientidel, kelle neerufunktsioon on oluliselt vähenenud (kreatiniini kliirens on väiksem kui 20 ml/min ja/või kreatiniini kontsentratsioon seerumis on suurem kui 6 mg/dl).

Residuaalse diureesi säilitamiseks raske neerupuudulikkuse korral – ka dialüüsi puhul, kui esineb arvestatav residuaalne diurees (rohkem kui 200 ml 24 tunni jooksul), kui esinevad tursed, efusioonid ja/või hüpertensioon.

Märkus

Torasemiidi tohib kasutada ainult äärmiselt raske neerukahjustuse korral ja mitte normaalse neerufunktsiooni puhul.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Individaalne annus oleneb neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmest. Ravi tuleb alustada annusega 50 mg ööpäevas. Kui annus 50 mg ei anna rahuldavat tulemust, võib annust suurendada kuni 100 mg torasemiidini ööpäevas, seejärel võib annust vajaduse korral astmeliselt suurendada kuni maksimaalse

annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Tablette tuleks eelistatult manustada hommikusöögi ajal. Suurim pikaajaliselt kasutatud ööpäevane annus on olnud 200 mg. Ööpäevast annust 200 mg tohib kasutada ainult raske neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiini kliirens < 20 ml/min ja/või kreatiini tase > 530 mikromooli/l). Diurees peab olema vähemalt 200 ml 24 tunni jooksul.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik, sest ravimi sisaldus plasmas võib suurened (vt lõik 5.2). Torasemiid on vastunäidustatud maksakoomaga patsientidele (vt lõik 4.3). Eriiline ettevaatus on vajalik maksatsirroosi ja astsiidiga patsientidel (vt lõik 4.4). Tuleb olla väga ettevaatlik, kui torasemiidi manustatakse patsientidele, kellel on anamneesis maksa entsefalopaatia.

Lapsed

Torasemiidi kasutamise kogemus alla 12-aastastel lastel puudub.

Kui see tugevus ei ole määratud annuse manustamiseks sobiv/mugav, on saadaval seda ravimit teistsuguste tugevustega.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, sulfonüüluurea või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anuuriaga neerupuudulikkus.
- Maksakooma (kuni seisundi paranemiseni).
- Hüpotensioon.
- Hüповoleemia.
- Hüponatreemia
- Hüpokaleemia.
- Rasked urineerimishäired (nt tingitud eesnäärme hüperplaasiast).
- Normaalne või ainult mõõdukalt halvenenud neerufunktsioon (kreatiini kliirens > 30 ml/min ja/või seerumi kreatiiniisisaldus < 3,5 mg/dl), sest esineb oht suurenenud vee ja elektrolüütide kaoks.
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Podagra.
- Südame rütmihäired (nt sinoatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad).
- Samaaegne ravi aminoglükosiidide või tsefalosporiinidega.
- Nefrotoksilistest ainetest põhjustatud neerupuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ebapiisava kogemuse tõttu torasemiidiga ravimisel ei tohi torasemiidi kasutada järgmistel juhtudel:

- patoloogilised muutused happe-leelise tasakaalus;
- patoloogilised muutused vererakkudes (nt trombotsütopeenia või aneemia neerupuudulikkuseta patsientidel);
- kreatiini kliirens 20 ml/min...30 ml/min ja/või seerumi kreatiiniisisaldus 3,5 mg/dl...6 mg/dl.

Urineerimishäired tuleb korrigeerida enne ravi algust torasemiidiga.

Märkus

Pikemaegse ravi korral torasemiidiga tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide tasakaalu, eriti seerumi kaaliumisisaldust.

Regulaarselt tuleb kontrollida ka vere glükoosi-, kusi- ja kreatiniini- ja lipiidisisaldust.

Kuna tekkida võib vere glükoosisisalduse suurenemine, on latentse või väljendunud diabeediga patsientidel soovitatav hoolikalt jälgida süsivesikute tasakaalu.

Regulaarselt tuleb kontrollida ka vererakkude arvu (erütrotsüüdid, leukotsüüdid, trombotsüüdid).

Teadlik tuleb olla elektrolüütide kao ja hemokontsentratsiooni nähtudest, eriti ravi alguses ja eakatel patsientidel.

Südame rütmihäiretega patsientidel võib lingudiureetikumide manustamine olla eluohtlik elektrolüütide (kaalium, naatrium, kaltsium ja magneesium) sisalduse muutuste tõttu. Neil tuleb regulaarselt kontrollida vere elektrolüütide sisaldust.

Torasemide HEXAL võib anda dopingukontrollis positiivse tulemuse.

Torasemide HEXAL-i kasutamisel dopinguvainena ei saa ennustada võimalikke toimeid tervisele, välistada ei saa raskeid terviseriske.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selle ravimiga tuleb kaaluda järgmisi koostoimeid.

Torasemiid võib nõrgendada diabeediravimite toimet.

Torasemiid tugevdab teiste hüpotensiivsete ravimite toimet, eriti ACE inhibiitorite oma. Kui lisaks kasutatakse ACE inhibiitoreid või neid manustatakse kohe pärast ravi torasemiidiga, võib vererõhk üleliia langeda. ACE inhibiitoritest tingitud neerupuudulikkuse risk võib suurened.

Torasemiidi põhjustatud hüpokaleemia võib võimendada ja suurendada samal ajal manustatavate digitaalsete preparaatide kõrvaltoimete esinemissagedust (intoksikatsiooni oht).

Samaaegne ravi kolestüramiiniga võib vähendada suu kaudu manustatava torasemiidi imendumist ja selle tõttu nõrgendada selle toimet.

Kuraaret sisaldavate lihaslõõgastite ja teofüllüüni toimed võivad torasemiidi toimel muutuda (tugevneda või nõrgeneda). Soovitatav on jälgida seerumi teofüllüüniisisaldust.

Mineralo- ja glükokortikoidide ning lahtistite kaaliumi väljutavad toimed võivad tugevneda.

Torasemiidi ja liitiumi samaaegsel manustamisel võivad liitiumi seerumikontsentratsioonid suurened ja selle tõttu võivad ka toimed ja kõrvaltoimed tugevneda.

Probenetsiidid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (nt indometatsiin, propioonhappe derivaadid või atsetüülsalitsüülhappe) võivad nõrgendada torasemiidi diureetilist ja antihüpertensiivset toimet. Diureetikumid võivad suurendada MSPVA-dest tingitud neerupuudulikkuse riski.

Suurte annuste salitsülaate manustamisel võib torasemiid tugevdada salitsülaate neurotoksilisi toimeid. Lisaks on salitsülaate tarvitavatel patsientidel suurem risk korduvate podagra atakkide tekkeks.

Torasemiid, eriti suurtes annustes, võib suurendada järgmiste kõrvaltoimete esinemist: aminoglükosiidantibiootikumide (nt kanamütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin) oto- ja nefrotoksilised toimed, platinaderivaatide tsütotoksilisus ja tsefalosporiinide nefrotoksilised toimed.

Torasemiid võib nõrgendada katehoolamiinide (nt adrenaliin, noradrenaliin) vasokonstriktorseid toimeid.

Torasemiid on tsütokroom P450 CYP2C8 ja CYP2C9 substraat. Võib esineda koostoime sama ensüümi ligandide vahel. Seetõttu tuleb nende tsütokroomi isovormide poolt katalüüsitud ravimite samaaegset manustamist hoolikalt jälgida, et vältida nende ravimite soovimatut sisaldust seerumis. Sellist koostoimet on näidatud kumariini derivaatide korral. Ravimite koostoimete potentsiaal võib olla kriitilise tähtsusega kitsa terapeutilise lausega ainete puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ei ole piisavalt kliinilist kogemust torasemiidi toimete kohta inimese embrüole ja lootele. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust. Loomkatsetes läbis torasemiid platsentat (vt lõik 5.3).

Kuni kogemuste täienemiseni võib torasemiidi kasutada raseduse ajal ainult äärmistel juhtudel. Kasutada tuleb väikseimat efektiivset annust.

Diureetikumid ei sobi raseduse ajal hüpertensiooni ja tursete rutiinseks raviks, sest nad võivad halvendada platsenta perfusiooni ja seega emakasisest kasvu. Kui torasemiidi tuleb manustada rasedale südame- või neerupuudulikkuse korral, on vajalik põhjalik elektrolüütide, hematokriti ja loote arengu jälgimine.

Imetamine

Ei ole piisavalt teavet, kas torasemiid imendub rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Lingudiureetikumid võivad vähendada rinnapiima tootmist. Seetõttu ei tohi torasemiidi rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või lõpetada ravi torasemiidiga. Arvesse tuleb võtta nii imetamise kasu lapsele kui ka ravi kasulikkust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi kui ravimit kasutatakse eesmärgipäraselt, võib torasemiid mõjutada reaktsioonikiirust sellisel määral, et võib kahjustada autojuhtimise, masinate käsitsemise või ohuolukorras töötamise võime. See kehtib eriti ravi alguses, annuse suurendamisel, ravimpreparaadi muutmisel, lisaravimi kasutamise alustamisel või kui samal ajal tarbitakse alkoholi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal torasemiidiga võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemise kirjeldamiseks on kasutatud järgmisi sagedusi:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$)

teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsüütide, erütrotsüütide ja/või leukotsüütide arvu vähenemine.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: allergilised reaktsioonid (nt sügelus, eksanteem, valgustundlikkus), rasked nahareaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: metaboolse alkaloosi süvenemine. Hüpokaleemia, kui kaaliumisisaldus toidus on väike, oksendamise, kõhulahtisuse, liigse kõhulahtistite kasutamise ning kroonilise maksafunktsioonihäire korral.

Olenevalt annusest ja ravi kestusest võivad tekkida vee ja elektrolüütide tasakaalu häired, eriti nt hüpovoleemia, hüpokaleemia ja/või hüponatreemia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, peapööritus.

Aeg-ajalt: paresteesia.

Teadmata: ajuisheemia, segasus.

Silma kahjustused

Väga harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga harv: tinnitus, kuulmiskadu.

Südame häired

Väga harv: hemokontsentratsiooni tõttu võivad tekkida hüpotensioon, samuti südame ning tsentraalse verevarustuse häired (sh südame isheemia). Need võivad põhjustada näiteks südamerütmi häireid, stenokardiat, ägedat müokardiinfarkti või minestust.

Vaskulaarsed häired

Väga harv: hemokontsentratsioonist tingitud trombemboolilised tüsistused.

Seedetrakti häired

Sage: seedetrakti häired (nt isutus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus), eriti ravi alguses.

Aeg-ajalt: kserostoomia.

Väga harv: pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Sage: teatud maksaensüümide (nt gammaglutamüüli transferaas) kontsentratsioonide suurenemine veres.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: müospasm (eriti ravi alguses).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine veres.

Urineerimishäiretega patsientidel (nt eesnäärme hüperplaasia tõttu) võib uriinierituse suurenemine põhjustada kusepeetust ja põie ülevenitust.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus, astenia (eriti ravi alguses).

Uuringud

Sage: kusi- ning glükoosikontsentratsiooni suurenemine veres ja vere lipiidisisalduse (triglütseriidid, kolesterool) suurenemine.

Toime laboratoorsetele tulemustele

Kaalium

Pärast 2,5 mg ja 5 mg torasemiidi manustamist 12...14 nädala vältel vähenes seerumikontsentratsioon keskmiselt 0,2...0,3 mM/l. Maksimaalne keskmine vähenemine oli pärast 6-nädalast 10 mg torasemiidi manustamist 0,39 mM/l ja pärast 6-nädalast 40 mg torasemiidi manustamist 0,42 mM/l (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse sümptomid

Intoksikatsioonil ei ole kindlat kliinilist pilti. Üleannustamise korral võib esineda märgatav diurees, millega võib kaasneda vedelike ja elektrolüütide kadu, mis võib omakorda põhjustada somnolentsust ja segasust, hüpotensiooni, vereringe kollapsi. Tekkida võivad seedetrakti häired.

Mürgistuse ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Üleannustamise sümptomid kaovad torasemiidi annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel ning samaaegsel vedelike ja elektrolüütide (kontrollida!) asendamisel.

Torasemiid ei ole dialüüsitarv; hemodialüüs ei kiirenda selle eritumist.

Ravi hüповoleemia korral: vedelike asendamine.

Ravi hüpokaleemia korral: kaaliumi asendamine.

Ravi vereringe kollapsi korral: šokiasend, vajaduse korral šoki ravi.

Kohesed meetmed anafülaktilise šoki korral:

Esimeste sümptomite (nt nahareaktsioonid, nagu urtikaaria või õhetus, rahunus, peavalu, liigne higistamine, iiveldus, tsüanoos) korral:

- luua veenitee;
- tavaliste esmaabivõtete kõrval pea ja rindkere madalamal hoidmine, hingamisteede avatuna hoidmine, hapniku manustamine;
- vajaduse korral tuleb tarvitada edasisi intensiivravimeetmeid (sh adrenaliini manustamine, vedelike asendamine, glükokortikoidide manustamine).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Henle lingi diureetikumid, sulfoonamiidid, ATC-kood: C03CA04.

Torasemiid on sulfoonamiidi derivaat, mille toime seisneb neerudes Henle lingi ülenevas osas naatriumi ja kloori tagasiimendumise inhibeerimises. Diureesiga kaasneb kaaliumi ja magneesiumi eritumise suurenemine. Diureetiline toime tekib 1 tunni jooksul, maksimaalne toime väljendub 2...3 tunni järel ja võib kesta kuni 12 tundi. Maksimaalne vererõhku langetav toime korduval manustamisel ilmneb kuni 10...12 nädala pärast. Torasemiid on lingudiureetikum ja vererõhu langetamiseks kasutatava annuse korral on tal nõrk diureetiline ja salureetiline toime. Antihüpertensiivne toime ei ole seotud diureesiga ega elektrolüütide väljutamisega. Tervetel vabatahtlikel on diureesi suurenemine annustevahemikus 5...100 mg proportsionaalne annuse logaritmiga („lingudiureetiline aktiivsus”). Diurees võib suureneka ka siis, kui teised diureetikumid (nt distaalsed tiasiidid) ei ole enam efektiivsed (nt neerufunktsiooni kahjustuse korral).

Raske kuni lõppstaadiumis kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel põhjustab torasemiid tursete alanemise ja tõusnud arteriaalse rõhu languse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Torasemiidi biosaadavus on 80...90%. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 1...2 tunni vältel ja ravimi jaotusruumala on ligikaudu 16 liitrit. Totaalne kliirens on torasemiidil ligikaudu 40 ml minutis, sellest renaalse kliirensi osa on ligikaudu 25%.

Torasemiid seondub enam kui 99% ulatuses plasmavalkudega, metaboliitide M1, M3 ja M5 seonduvus on vastavalt 86%, 95% ja 97%.

Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseeritakse torasemiid kolmeks metaboliidiks – M1, M3 ja M5.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist on torasemiidi poolväärtusaeg ligikaudu 3 tundi. Torasemiid metaboliseeritakse maksas ning eritub neerude kaudu muutumatul kujul ja metaboliitidena. Ligikaudu 80% annusest eritub torasemiidi ja selle metaboliitidena neerude kaudu tubulaarsekretsiooni teel järgneva jaotuvusega: torasemiid ligikaudu 24 %, metaboliit M1 ligikaudu 12 %, metaboliit M3 ligikaudu 3 % ja metaboliit M5 ligikaudu 41 %. Põhimetaboliit M5 on diureetilise toimetega, kuid M1 ja M3 omavad teatud määral diureetilist toimet.

Neerupuudulikkuse korral torasemiidi üldkliirens ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ei muutu, kuid M3 ja M5 poolväärtusajad pikenevad. Neerupuudulikkuse raskusaste ei mõjuta toime kestust. Torasemiid ja selle metaboliidid ei ole märkimisväärselt hemodialüüsi ega hemofiltratsiooni teel elimineeritavad.

Maksafunktsiooni häire või näiteks südamepuudulikkusega patsientidel on teatatud kõrgematest plasmakontsentratsioonidest ja torasemiidi ning metaboliidi M5 eliminatsiooni poolväärtusajad on olnud vähesel määral pikenenud, kuid uriiniga eritunud ainekogused vastavad tervetel inimestel saadud näitajatele.

Kuhjumist ei ole oodata.

Lineaarsus

Torasemiidi ja selle metaboliitide kineetika on lineaarses seoses annusega, st maksimaalne sisaldus seerumis ja plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala suurenevad annusega proportsionaalselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Toksilisuskatsetel koerte ja rottidega suurte annuste juures tekkisid muutused, mis arvatakse põhinevat liigsel farmakodünaamilisel toimel (diurees). Täheldatud muutused: kehakaalu langus, kreatiniini ja uurea kontsentratsiooni tõus ning muutused neerudes, nagu neerutorukeste laienemine ja interstitsiaalne nefriit. Kõik toimeainest tingitud muutused olid pöörduvad.

Uuringud rottidega ei ole näidanud teratogeenset toimet, kuid tiinetel rottidel ja küülikutel on suurte annuste manustamise järel leitud kahjulikke toimeid emasloomale ja lootele. Mõju fertiilsusele ei ole täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Kopovidoon
Krospovidoon
Hüdrogeenitud riitsinusõli
Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud alu/PVC/COC/PVDC blisterpakendisse või alu/alu blisterpakendisse ning välispakendisse.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50, 100, 400 (20 × 20) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Hexal AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Torasemide HEXAL 100 mg: 461605

Torasemide HEXAL 200 mg: 461505

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020