

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Torasemid 2care4 5 mg tabletter
Torasemid 2care4 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tabletter:

En tablett innehåller 5 mg torasemid.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 38 mg laktos (som monohydrat).

10 mg tabletter:

En tablett innehåller 10 mg torasemid.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 76 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

Vit till benvit, rund tablett med brytskåra.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

10 mg tabletter:

Vit till benvit, rund tablett med kryssformad brytskåra.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Torasemid 2care4 5 mg tabletter

- Essentiell hypertoni
- Ödem på grund av kongestiv hjärtsvikt, kronisk njurinsufficiens och leverinsufficiens.

Torasemid 2care4 10 mg tabletter

- Ödem på grund av kongestiv hjärtsvikt, kronisk njurinsufficiens och leverinsufficiens.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av essentiell hypertoni

Rekommenderad dos är 2,5 mg dagligen, företrädesvis vid frukost. Dosökning ska inte äga rum förrän efter 2 månader från behandlingens början och maximal dos är 5 mg en gång dagligen.

Behandling av ödem

Rekommenderad dos är 5 mg peroralt dagligen. Vanligtvis är detta underhållsdosen. Vid behov kan dosen stegvis ökas till 20 mg en gång dagligen. I individuella fall har upp till 40 mg torasemid dagligen administrerats.

Äldre

Det finns ingen avvikande dosrekommendation för äldre. Däremot finns det otillräckliga jämförbara studier mellan äldre och yngre patienter.

Pediatrisk population

Klinisk erfarenhet från torasemidbehandling av barn och ungdomar under 18 år saknas.

Lever- och njurinsufficiens

Det finns begränsad information från dosanpassningar för patienter med lever- och njurinsufficiens. Patienter med leverinsufficiens bör behandlas med viss försiktighet eftersom plasmakoncentrationerna kan öka (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Peroralt bruk.

Tabletterna skall tas på morgonen utan att tuggas tillsammans med en liten mängd vätska.

Torasemid ges vanligtvis för långtidsbehandling eller tills ödem försvinner.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot sulfonureid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Njurinsufficiens med anuri
- Leverkoma (tills detta tillstånd förbättras)
- Hypotoni
- Amning
- Hypovolemi
- Hyponatremi
- Hypokalemi
- Svåra miktionsbesvär (t.ex. på grund av prostatahyperplasi)
- Gikt
- Hjärtarytmier (t.ex. sinoatrialt block, atrioventrikulärt block av andra eller tredje graden)
- Samtidig behandling med aminoglykosider eller cefalosporiner
- Njurinsufficiens till följd av nefrotoxiska ämnen.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokalemi, hyponatremi och hypovolemi måste korrigeras före behandling.

Patienterna ska övervakas för tecken på elektrolytförlust och hemokoncentration, särskilt i början av behandlingen och hos äldre patienter.

Vid långtidsbehandling med torasemid rekommenderas regelbundna kontroller av elektrolytbalansen, särskilt serumkalium (i synnerhet hos patienter som samtidigt behandlas med digitalisglykosider, glukokortikoider, mineralkortikoider eller laxermedel), glukos, urinsyra, kreatinin och blodfetter i blodet samt blodkropparna (röda och vita blodkroppar och blodplättar).

Noggrann kontroll av patienter med tendens till hyperurikemi och giktproblem rekommenderas. Kolhydratmetabolismen hos patienter med latent eller manifest diabetes mellitus bör kontrolleras.

På grund av otillräcklig erfarenhet av torasemidbehandling bör torasemid inte användas i följande fall:

- Patologiska förändringar av syra-bas balansen
- Samtidig behandling med litium
- Barn och ungdomar under 18 år
- Patologiska förändringar av blodkropparna (t ex trombocytopeni eller anemi hos patienter utan njurinsufficiens)

Miktionsbesvär måste åtgärdas före behandlingsstart med torasemid.

Hos patienter med arytmier kan administrering av loop-diuretika potentiellt vara livshotande på grund av förändringar i elektrolytnivåerna (kalium, natrium, kalcium och magnesium). Regelbundna kontroller av elektrolytnivåerna bör genomföras.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner med detta läkemedel måste beaktas:

Torasemid kan minska effekten av läkemedel mot diabetes.

Samtidig behandling med kolestyramin kan minska absorptionen och därmed effekten av peroralt administrerat torasemid.

Verkningsmekanismerna hos kurareinnehållande muskelavslappnande läkemedel samt teofyllin kan påverkas (potentieras eller försvagas) av torasemid. Kontroll av serumnivåerna av teofyllin rekommenderas.

Vid samtidig användning av torasemid och litium kan serumkoncentrationerna och därmed effekterna och biverkningarna av litium öka.

Torasemid kan minska de vasokonstriktiva effekterna av katekolaminer (t.ex. adrenalin, noradrenalin).

Torasemid är ett substrat för cytokrom P450-enzymerna CYP2C8 och CYP2C9. Det kan uppkomma en interaktion mellan liganderna för samma enzym. Därför bör samtidig administrering av läkemedel som också katalyseras av dessa cytokromisoformer övervakas noggrant för att undvika oönskade serumnivåer av dessa läkemedel. Denna interaktion har visats med kumarinderivat. Risken för interaktioner mellan läkemedel kan vara avgörande när det gäller läkemedel med ett smalt terapeutiskt intervall.

Vid samtidig hjärtglykosidbehandling kan hypokalemi och/eller magnesiumbrist orsaka en ökad känslighet i hjärtmuskeln för dessa läkemedel. Kaliumutsöndringen i urinen kan öka vid behandling med mineralkortikoider, glukokortikoider och laxermedel.

Effekten av blodtryckssänkande läkemedel, speciellt ACE-hämmare, kan vid samtidig behandling potentieras.

Påföljande eller kombinerad behandling, eller start av ny samtidig behandling med en ACE-hämmare kan orsaka allvarlig hypotension. Detta kan minimeras genom att sänka startdosen av ACE-hämmaren och/eller minska eller tillfälligt stoppa torasemiddosen 2 eller 3 dagar före behandling med ACE-hämmaren.

Torasemid kan särskilt vid högdosbehandling potentiera de nefrotoxiska och ototoxiska effekterna av aminoglykosider, toxiciteten av platinaföreningar samt de nefrotoxiska effekterna av cefalosporiner.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. indometacin) kan minska den diuretiska och blodtryckssänkande effekten av torasemid troligen genom en inhibering av prostaglandinsyntesen.

Probenecid kan minska effekten av torasemid genom hämning av den tubulära utsöndringen.

Torasemid hämmar den renala utsöndringen av salicylater, vilket ökar risken för salicylatoxicitet hos patienter som får höga doser av salicylater. Därtill är risken för recidiverande giktattacker förhöjd hos patienter som tar salicylater.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Den kliniska erfarenheten av effekten av torasemid på embryo och foster hos människa är otillräcklig. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter. I djurstudier passerade torasemid placenta (se avsnitt 5.3).

Det finns också risk för neonatal trombocytopeni.

Tills ytterligare erfarenhet finns får torasemid ges under graviditet endast då en tvingande indikation föreligger. Den lägsta möjliga dosen bör användas.

Diuretika är inte lämpliga som rutinbehandling vid hypertoni och ödem under graviditet, eftersom de kan minska placentaperfusionen och därigenom den intrauterina tillväxten. Om torasemid på grund av hjärt- eller njurinsufficiens måste ges till en gravid kvinna ska elektrolyt- och hematokritvärdena såväl som fostertillväxten övervakas noggrant.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida torasemid utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Loop-diuretika kan minska mjölkproduktionen. Torasemid får därför inte användas under amning (se avsnitt 4.3). Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med torasemid. Hänsyn ska tas till såväl fördelen med amning för barnet som fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten har setts i prekliniska data (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när det används enligt ordinationen kan torasemid påverka reaktionsförmågan i sådan grad att förmågan att framföra fordon, använda maskiner eller arbeta i potentiellt farliga situationer blir nedsatt. Detta gäller i synnerhet i början av behandlingen, vid ökning av dosen, vid byte av läkemedel, vid insättning av ett tilläggsläkemedel eller vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med torasemid och med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, erytropeni, leukopeni	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Ökad metabolisk alkalos; rubbningar av vätske- och elektrolytbalansen beroende på dos och behandlingens längd, särskilt t.ex. hypovolemi, hypokalemi och/eller hyponatremi; hypokalemi vid samtidig kaliumfattig kost, vid kräkning, diarré, efter överdriven användning av laxermedel samt hos patienter med kronisk leversvikt			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, svindel	Parestesi		Förvirring, cerebral ischemi
Ögon			Nedsatt syn	
Öron och balansorgan			Tinnitus, hörselnedsättning	
Hjärtat			Hypotoni såväl som problem med hjärtcirkulationen (t.ex. hjärtischemi) på grund av hemo-koncentration. Detta kan leda till t.ex. arytmier, kärlkramp, akut hjärtinfarkt eller svimning.	
Blodkärl			Tromboemboliska komplikationer på grund av hemo-koncentration.	
Magtarmkanalen	Aptitlöshet, magsmärta, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning (särskilt i början av behandlingen)	Torr mun	Bukspottkörtel-inflammation	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (t.ex. klåda, exantem, ljuskänslighet), svåra hudreaktioner (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	
Lever och gallvägar	Ökning av vissa leverenzym-koncentrationer (gamma-GT) i blodet			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper (särskilt i början av behandlingen)			
Njurar och urinvägar		Ökad kreatinin- och urea-koncentration i blodet; hos patienter med nedsatt miktions (t.ex. på grund av prostatahyperplasi) kan ökad urinproduktion leda till urinretention och alltför stor utvidgning av urinblåsan.		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, kraftlöshet (särskilt i början av behandlingen)			
Undersökningar	Ökad urinsyra- och glukoskoncentration i blodet, ökade blodlipider (triglycerider, kolesterol)			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Ingen känd beskrivning av överdosering. Om överdosering skulle inträffa kan symptomen vara: kraftig diures med risk för vätske- och elektrolytförlust, vilket kan leda till somnolens och förvirring, hypotension och cirkulatorisk kollaps. Gastrointestinala rubbningar kan förekomma.

Behandling

Ingen känd antidot. Symtom och tecken på överdos minskas genom att reducera dosen eller avsluta behandlingen med torasemid och samtidigt kompensera vätske- och elektrolytförlust.

Torasemid kan inte avlägsnas genom dialys; hemodialys påskyndar inte dess eliminering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: loop-diuretika, sulfonamider
ATC-kod: C03CA04

Farmakodynamisk effekt

Torasemid är ett loop-diuretikum. Vid låga doser liknar emellertid den farmakodynamiska profilen tiazidgruppen gällande diuresmängd och duration. Vid högre doser inducerar torasemid en kraftig dosberoende diures med hög effekt. Torasemid har maximal diuretisk aktivitet 2-3 timmar efter peroral administrering. Hos friska försökspersoner som får doser mellan 5 och 100 mg ökar den diuretiska aktiviteten linjärt med dosen.

Torasemid avlägsnar försiktigt ödem och underlättar framförallt hjärtarbetet vid hjärtsvikt genom en sänkning av pre-load och after-load.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Torasemid absorberas snabbt och nästan fullständigt efter peroral tillförsel. Maximal plasmakoncentration nås efter 1-2 h. Systemisk biotillgänglighet efter peroral administration är 80-90%.

Plasmabindning

Torasemid är plasmabundet till mer än 99% medan metaboliterna M1, M3 och M5 är bundna till 86%, 95% respektive 97%.

Distribution

Distributionsvolymen är ca. 16 l (V_z : 16 l).

Metabolism

Torasemid metaboliseras till tre metaboliter, M1, M3 och M5 genom stegvis oxidation, hydroxylation eller ring-hydroxylation. Hydroxylmetaboliterna har diuretisk aktivitet. Metaboliterna M1 och M3 utgör ca. 10% av den farmakodynamiska aktiviteten medan M5 är inaktiv.

Eliminering

Halveringstiden för torasemid och dess metaboliter är tre till fyra timmar hos friska personer. Totalclearance är 40 ml/min varav renalt clearance utgör 10 ml/min. Cirka 80 % av administrerad dos utsöndras som torasemid och metaboliter via njurarna genom tubulär sekretion: torasemid 24%, M1 12%, M3 3% och M5 41%.

Halveringstiden är oförändrad vid njursvikt men halveringstiden för metaboliterna M3 och M5 ökar. Torasemid och dess metaboliter avlägsnas inte i någon signifikant mängd genom hemodialys eller hemofiltrering.

En ökad plasmakoncentration av torasemid har observerats hos patienter med nedsatt leverfunktion, troligen p.g.a. minskad levermetabolism. Hos patienter med hjärt- eller leversvikt ökar halveringstiden för torasemid och metaboliten M5 något men ackumulering är osannolik (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserade på enkeldostotoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitetsstudier visar inte på någon särskild fara för människa.

Observerade förändringar vid högdosbehandling i toxikologistudier av hund och råtta är relaterade till den farmakodynamiska effekten (diuresen). Observerade förändringar var viktreduktion, kreatinin- och ureastegring samt njurförändringar såsom tubulär dilatation och interstitiell nefrit. Alla droginducerande förändringar var reversibla.

Reproduktionstoxikologi: Inga teratogena effekter har påvisats i reproduktionsstudier av råtta. Dock har fetal och maternell toxicitet observerats efter högdosbehandling av gravida kaniner och råttor. Fertilitetspåverkan har ej påvisats. Torasemid passerar över till fostret och orsakar elektrolytstörning.

Torasemid visade inga tecken på tumörframkallande potential hos möss. Hos råttor kunde en statistiskt signifikant ökning av renala adenom och karcinom observeras i högdos-gruppen för honor. Detta verkar inte ha någon relevans för terapeutiska doser i människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter är förpackade i PVC/COC/PVdC/Alu-blister eller Alu/Alu-blister som är förpackad i en kartong.

5 mg och 10 tabletter:

Förpackningsstorlekar: 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Torasemid 2care4 5 mg tablett: 509670

Torasemid 2care4 10 mg tablett : 509680

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-01