**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tormis 5 mg δισκίο

Tormis 10 mg δισκίο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Tormis 5 mg δισκίο:

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg τορασεμίδης.

Tormis 10 mg δισκίο:

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg τορασεμίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία.

Tormis 5 mg δισκία: Τα δισκία είναι λευκά με φακοειδές σχήμα.

Tormis 10 mg δισκία: Τα δισκία είναι λευκά με φακοειδές σχήμα και χαραγμένα με αυλακώσεις. Τα δισκία έχουν χαραγή για την διευκόλυνση της κατάποσης, αλλά όχι για να διαχωριστούν σε ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία του οιδήματος (κατακράτηση υγρών) που σχετίζεται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με νεφρική νόσο ή με ηπατική νόσο.

Θεραπεία της υπέρτασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία λαμβάνονται από του στόματος πριν ή μετά το φαγητό. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με λίγο νερό, χωρίς να μασώνται.

Δεδομένης της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας της τορασεμίδης, οι από του στόματος δόσεις είναι θεραπευτικά ισοδύναμες με τις ενδοφλέβιες, επομένως οι ασθενείς μπορούν να περάσουν από τη μία οδό χορήγησης στην άλλη χωρίς αλλαγή της δοσολογίας.

Δοσολογία

**Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Η συνήθης αρχική δόση είναι από 10 ή 20 mg άπαξ ημερησίως. Εάν η διουρητική απόκριση είναι ανεπαρκής, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί περίπου στο διπλάσιο έως ότου επιτευχθεί επαρκής απόκριση.

**Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:** Η συνήθης αρχική δόση είναι από 20 mg άπαξ ημερησίως. Εάν η διουρητική απόκριση είναι ανεπαρκής, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί περίπου στο διπλάσιο έως ότου επιτευχθεί επαρκής απόκριση.

**Ηπατική δυσλειτουργία:** Η συνήθης αρχική δόση είναι από 5 ή 10 mg άπαξ ημερησίως, η οποία χορηγείται μαζί με ανταγωνιστή της αλδοστερόνης ή με καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Εάν η διουρητική απόκριση είναι ανεπαρκής, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί περίπου στο διπλάσιο έως ότου επιτευχθεί επαρκής απόκριση. Εφάπαξ δόσεις άνω των 40 mg δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

**Υπέρταση:** Η συνήθης αρχική δόση είναι από 2,5 mg έως 5 mg άπαξ ημερησίως. Εάν δεν επιτευχθεί επαρκής μείωση της αρτηριακής πίεσης σε περίοδο 4 – 6 εβδομάδων, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σε 10 mg άπαξ ημερησίως, και αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην αυξημένη δόση θα πρέπει να προστεθεί κάποιο συμπληρωματικό φάρμακο για την υπέρταση στη θεραπευτική αγωγή.

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ειδική ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τορασεμίδης σε παιδιά δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

**4.3 Αντενδείξεις**

Ασθενείς με:

-Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις σουλφονυλουρίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

-ανουρία,

-Nεφρική ανεπάρκεια με ανουρία,

-ηπατικό κώμα και προ-κώμα,

-υπόταση,

-εγκυμοσύνη και θηλ**α**σμός,

-καρδιακές αρρυθμίες,

-ταυτόχρονη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες ή κεφαλοσπορίνες,

-νεφρική δυσλειτουργία λόγω φαρμάκων που προκαλούν νεφρική βλάβη.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η υποκαλιαιμία, η υπονατριαιμία και η υποογκαιμία και οι διαταραχές της ούρησης πρέπει να διορθωθούν πριν από τη θεραπεία.

Σε μακροχρόνια θεραπεία με τορασεμίδη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, της γλυκόζης, του ουρικού οξέος, της κρεατινίνης και των λιπιδίων στο αίμα.

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών με τάση υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας. Θα πρέπει να παρακολουθείται ο μεταβολισμός των υδατανθράκων σε λανθάνοντα ή έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη.

Προειδοποίηση για τα έκδοχα:

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια στη λακτάση LAPP (ανεπάρκεια που έχει παρατηρηθεί σε κάποιους πληθυσμούς στη Λαπωνία) ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με καρδιακές γλυκοσίδες, ανεπάρκεια καλίου και / ή μαγνησίου μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του καρδιακού μυός σε τέτοια φάρμακα. Η καλιουρητική δράση των αλατο- και γλυκοκορτικοειδών και των καθαρτικών μπορεί να αυξηθεί.

Όπως και με άλλα διουρητικά, η δράση των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να αυξηθεί.

Η τορασεμίδη, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα των αμινογλυκοσιδών αντιβιοτικών, των παρασκευασμάτων σισπλατίνης, τα νεφροτοξικά αποτελέσματα των κεφαλοσπορινών και τη καρδιο-και νευροτοξική επίδραση του λιθίου.

Μπορεί να αυξηθούν η δράση του κουραρίου που περιέχει μυοχαλαρωτικά και της θεοφυλλίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις σαλικυλικών, η τοξικότητα από σαλικυλικά μπορεί να αυξηθεί. Η δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων μπορεί να μειωθεί.

Επειδή η τορασεμίδη και τα σαλικυλικά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την απέκκριση από τα νεφρικά σωληνάρια, οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις σαλικυλικών μπορεί να εμφανίσουν τοξικότητα από τα σαλικυλικά όταν συγχορηγούνται με τορασεμίδη. Επιπρόσθετα, και παρόλο που οι πιθανές αλληλεπιδράσεις της τορασεμίδης με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) δεν έχουν μελετηθεί, η συγχορήγηση αυτών των παραγόντων με ένα άλλο διουρητικό της αγκύλης του Henle (την φουροσεμίδη) έχει περιστασιακά συσχετισθεί με νεφρική ανεπάρκεια.

Διαδοχική ή συνδυασμένη θεραπεία, ή η έναρξη μιας νέας φαρμακευτικής αγωγής με έναν αναστολέα ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή υπόταση. Αυτό μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη μείωση της δόσης έναρξης του αναστολέα ΜΕΑ και / ή τη μείωση ή τη προσωρινή διακοπή της δόσης της τορασεμίδης. Η τορασεμίδη μπορεί να μειώσει την αρτηριακή ανταπόκριση σε φάρμακα που αυξάνουν τη πίεση του αίματος, π.χ. αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη.

Μη-στεροειδή αντί-φλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. ινδομεθακίνη) και η προβενεσίδη μπορεί να μειώσουν τη διουρητική και αντιυπερτασική δράση της τορασεμίδης.

Η ταυτόχρονη χρήση της τορασεμίδης και της χολεστυραμίνης δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους, αλλά μελέτη σε ζώα έδειξε πως η συγχορήγηση χολεστυραμίνης προκαλεί μειωμένη απορρόφηση της από του στόματος χορηγούμενης τορασεμίδης.

Σημειώνεται ότι άλλα διουρητικά αυξάνουν την πιθανότητα ωτοτοξικότητας των αμινογλυκοσιδών και του αιθακρυνικού οξέος, ειδικά όταν υπάρχει μειωμένη νεφρική λειτουργία. Αυτές οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με την τορασεμίδη δεν έχουν μελετηθεί.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπήρξε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση σε αρουραίους που έλαβαν αγωγή με τορασεμίδη έως 5 mg/kg/ημέρα (έκθεση ισοδύναμη με τη δεκαπενταπλάσια της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους υπό θεραπευτική δόση 20 mg ημερησίως), λαμβάνοντας υπόψη τα mg/m2, (η δόση στα ζώα είναι 10 φορές μεγαλύτερη απ’ ότι στον άνθρωπο), καθώς ούτε σε κουνέλια που έλαβαν 1,6 mg/kg/ημέρα (σε mg/m, έκθεση ισοδύναμη με την πενταπλάσια της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους με 20 mg/kg ή σε mg/m2 1,7 φορές μεγαλύτερη δόση).

Παρατηρήθηκε μητρική και εμβρυϊκή τοξικότητα (μείωση μέσου σωματικού βάρους, αύξηση παλίνδρομων κυήσεων και καθυστέρηση εμβρυϊκής οστεοποίησης) σε κουνέλια και αρουραίους που έλαβαν δόσεις 4 φορές (κουνέλια) και 5 φορές (αρουραίοι) μεγαλύτερες.

Η τορασεμίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η τορασεμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Κατά συνέπεια η χορήγησή της αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ακόμη και εάν λαμβάνεται στη συνιστώμενη δοσολογία, η τορασεμίδη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, ειδικά αν λαμβάνεται ταυτόχρονα με αλκοόλ.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία συστήματος είναι:

*Xημεία / όγκος aίματος:*

Όπως και με άλλα διουρητικά, ανάλογα με τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να υπάρχουν διαταραχές ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, ειδικά με εμφανώς περιορισμένη πρόσληψη αλατιού.

Η υποκαλιαιμία μπορεί να συμβεί (ειδικά με διατροφή χαμηλή σε κάλιο, ή εάν έμετος, διάρροια, ή υπερβολική χρήση καθαρτικών λαμβάνει χώρα, ή σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας).

Συμπτώματα και σημάδια απώλειας των ηλεκτρολυτών και του όγκου, όπως πονοκέφαλος, ζάλη, υπόταση, αδυναμία, υπνηλία, κατάσταση σύγχυσης, απώλεια της όρεξης και κράμπες, μπορεί να προκύψουν, εάν η διούρηση είναι αξιοσημείωτη, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας αλλά και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη.

Μπορεί να υπάρξει αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος, γλυκόζης και λιπιδίων του ορού του αίματος.

Μπορεί να υπάρχει επιδείνωση της μεταβολικής αλκάλωσης.

*Καρδιαγγειακό σύστημα*

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να παρουσιαστούν θρομβοεμβολικές επιπλοκές και κυκλοφορικές διαταραχές λόγω αιμοσυμπύκνωσης.

*Γαστρεντερικό σύστημα*

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα.

*Νεφρικό και ουροποιητικό σύστημα*

Σε ασθενείς με απόφραξη των ουροφόρων οδών ή με κατακράτηση ούρων μπορεί να υπάρξει καθίζηση.

Αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης στον ορό του αίματος ενδέχεται να παρουσιαστούν.

*Ήπαρ*

Αύξηση των επιπέδων ορισμένων ηπατικών ενζύμων, π.χ.. γ-GT.

*Αιματολογία*

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναφέρθηκαν μειώσεις των επιπέδων των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

*Δέρμα / αλλεργία*

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρξουν αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνησμός, αναφυλαξία και φωτοευαισθησία.

*Νευρικό σύστημα*

Υπάρχουν μεμονωμένες εκθέσεις οπτικών ενοχλήσεων.

Εμβοές και απώλεια ακοής έχουν συμβεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Σπάνια, έχει αναφερθεί παραισθησία των άκρων.

*Άλλες:*

Ξηροστομία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων:

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

*Συμπτώματα και σημάδια*

Δεν είναι γνωστή κάποια χαρακτηριστική εικόνα δηλητηρίασης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να υπάρξει έντονη διούρηση με τον κίνδυνο της απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπνηλία και σύγχυση, υπόταση, κυκλοφορική κατάρρευση. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικές ενοχλήσεις.

*Θεραπεία*

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Σε συμπτώματα και σημάδια υπερδοσολογίας απαιτείται η μείωση της δόσης ή διακοπή της τορασεμίδης, και ταυτόχρονα η αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι μεταβολή φυσιολογικών παραμέτρων (π.χ. αλλαγή pH των ούρων) θα μπορούσε να επιταχύνει την αποβολή της τορασεμίδης και των μεταβολιτών της. Η τορασεμίδη δεν μπορεί να αιμοδιυλιστεί, επομένως η αιμοκάθαρση δεν επιταχύνει την απομάκρυνσή της.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διουρητικά αγκύλης: Σουλφοναμίδες, αμιγείς,

Κωδικός ATC: C03CA04

Μηχανισμός δράσης

Μελέτες μικροπαρακέντησης σε ζώα έχουν δείξει ότι η τορασεμίδη δρα από το εσωτερικό τμήμα της βάσης του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, όπου αναστέλλει το σύστημα της αντλίας Na+/K+/2Cl-. Οι μελέτες της κλινικής φαρμακολογίας έχουν επιβεβαιώσει τη θέση δράσης στον άνθρωπο, χωρίς να έχουν καταδείξει επιπτώσεις σε άλλα τμήματα του νεφρώνα. Συνεπώς, η διουρητική δράση συσχετίζεται καλύτερα με το ρυθμό απέκκρισης της τορασεμίδης στα ούρα σε σχέση με την συγκέντρωση στο αίμα.

Η τορασεμίδη αυξάνει τη νεφρική απέκκριση του νατρίου του χλωρίου και του νερού, αλλά δεν μεταβάλλει σημαντικά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τη νεφρική ροή του πλάσματος, ή την οξεοβασική ισορροπία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι διουρητικές επιδράσεις της τορασεμίδης αρχίζουν μέσα σε 10 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση και φτάνουν στο μέγιστο την πρώτη ώρα. Με την από του στόματος χορήγηση, η διούρηση αρχίζει μέσα σε μία ώρα και φθάνει στο μέγιστο την πρώτη ή τη δεύτερη ώρα. Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, η διούρηση παραμένει για περίπου 6 έως 8 ώρες. Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόσεις, η σχέση δόσης-απόκρισης για απέκκριση νατρίου είναι γραμμική στις δόσεις από 2,5 έως 20 mg. Η αύξηση της απέκκρισης του καλίου είναι αμελητέα μετά από μία εφάπαξ δόση έως 10 mg και ήπια μόνο (5 έως 15 mEq) ως επακόλουθο μίας δόσης 20 mg.

Η τορασεμίδη έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου ΙΙ έως ΙV, κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (New York Heart Association). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 έως 20 mg τορασεμίδης καθημερινά σε αυτές τις μελέτες πέτυχαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις σωματικού βάρους και οιδήματος από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια χωρίς ανουρία που έλαβαν μία εφάπαξ δόση, οι υψηλές δόσεις τορασεμίδης (20 έως 200 mg) έδειξαν σημαντική αύξηση απέκκρισης νερού και νατρίου, ενώ δεν έχει εκτιμηθεί εάν, σε σοβαρές περιπτώσεις όπου οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η χρόνια θεραπεία με τορασεμίδη 200 mg θα προκαλούσε την κατακράτηση υγρών κατάσταση ισορροπίας.

Με τη χορήγηση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, η τορασεμίδη αυξάνει την απέκκριση νατρίου και υγρών σε ασθενείς με οίδημα ή ασκίτη λόγω κίρρωσης του ήπατος. Ο ρυθμός της νεφρικής απέκκρισης του νατρίου που σχετίζεται με την τορασεμίδη είναι μικρότερος σε ασθενείς με κίρρωση σε σχέση με υγιείς εθελοντές (πιθανώς λόγω υπεραλδοστερονισμού και κατακράτησης νατρίου, χαρακτηριστικά της πυλαίας υπέρτασης και του ασκίτη). Ωστόσο, εξαιτίας της αυξημένης νεφρικής κάθαρσης της τορασεμίδης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, αυτοί οι παράγοντες τείνουν να αντιρροπούνται και το αποτέλεσμα είναι μία γενική νατριουρητική απόκριση παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές.

Ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν δείξει ότι η τορασεμίδη μειώνει την αρτηριακή πίεση όταν χορηγείται μία φορά ημερησίως σε δόσεις των 5 έως 10 mg. Η αντιϋπερτασική δράση είναι κοντά στο μέγιστο μετά από 4 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, αλλά μπορεί να αυξηθεί έως τις 12 εβδομάδες. Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μειώνονται σε ύπτια και όρθια θέση . Δεν παρατηρήθηκε σημαντική ορθοστατική επίδραση και υπήρχε ελάχιστη διαφορά στη διακύμανση της μέγιστης μείωσης της πίεσης.

Όταν η τορασεμίδη χορηγείται για πρώτη φορά, η ημερήσια απέκκριση νατρίου αυξάνεται για μία εβδομάδα τουλάχιστον. Ωστόσο, με τη χρόνια χορήγηση η καθημερινή απώλεια νατρίου εξισορροπείται με τη διατροφική πρόσληψη. Εάν η χορήγηση τορασεμίδης διακοπεί ξαφνικά, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει στα επίπεδα που είχε πριν την έναρξη της θεραπείας, χωρίς να τα υπερβαίνει, μέσα σε λίγες ημέρες.

Η τορασεμίδη έχει συγχορηγηθεί με β-αδρενεργικούς αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές του ασβεστίου. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις και δεν κρίθηκε αναγκαία η ρύθμιση της δοσολογίας.

Από όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τορασεμίδη στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές λόγω ηλικίας στην αποτελεσματικότητα ή στην ασφάλεια μεταξύ μεγαλύτερων και νεότερων ασθενών.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων τορασεμίδης είναι περίπου 80% με μικρή διακύμανση μεταξύ διαφορετικών ατόμων, το 90% διάστημα εμπιστοσύνης κυμαίνεται από 75% έως 89%. Η τορασεμίδη απορροφάται με ελάχιστο μεταβολισμό πρώτης διόδου, και η συγκέντρωση ορού φθάνει στο μέγιστο (Cmax) εντός μιας ώρας μετά από του στόματος χορήγηση. Η Cmax και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης ορού μετά από του στόματος χορήγηση είναι ανάλογη της δόσης με εύρος από 2,5 έως 200 mg. Ταυτόχρονη λήψη τροφής καθυστερεί τον χρόνο της Cmax περίπου 30 λεπτά, αλλά η συνολική βιοδιαθεσιμότητα (AUC) και η διουρητική δράση παραμένουν αμετάβλητες. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται ουσιαστικά από τη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Ο όγκος κατανομής της τορασεμίδης είναι από 12 έως 15 λίτρα σε φυσιολογικούς ενήλικες ή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ο όγκος κατανομής είναι περίπου ο διπλάσιος.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τορασεμίδης στο αίμα σε φυσιολογικά άτομα, είναι περίπου 3,5 ώρες. Η τορασεμίδη αποβάλλεται από την κυκλοφορία τόσο μέσω του ηπατικού μεταβολισμού (περίπου το 80% της συνολικής κάθαρσης) όσο και από την απέκκριση στα ούρα (περίπου 20% της συνολικής κάθαρσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία). Στον άνθρωπο, ο κύριος μεταβολίτης είναι το παράγωγο καρβοξυλικού οξέος, το οποίο είναι βιολογικά αδρανές. Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες διαθέτουν κάποια διουρητική δράση, αλλά κατ’ ουσία , ο μεταβολισμός τερματίζει τη δράση της τορασεμίδης.

Δεδομένου ότι η τορασεμίδη συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), η ποσότητα που φθάνει στα σωληναριακά ούρα μέσω της σπειραματικής διήθησης είναι πολύ μικρή. Το μεγαλύτερο μέρος της νεφρικής κάθαρσης της τορασεμίδης πραγματοποιείται με ενεργή απέκκριση της ένωσης από τα εγγύς σωληνάρια των σωληναριακών ούρων.

Η ηπατική και η νεφρική κάθαρση είναι μειωμένες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κατά πάσα πιθανότητα λόγω ηπατικής συμφόρησης και μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής, αντίστοιχα. Η ολική κάθαρση της τορασεμίδης είναι περίπου 50% αυτής που έχει καταγραφεί σε υγιείς εθελοντές, ενώ ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα και η AUC εμφανίζονται κατ’αντιστοιχία αυξημένες. Λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, ένα μικρότερο κλάσμα της χορηγούμενης δόσης είναι διαθέσιμο στη θέση ενδοαυλικής δράσης έτσι ώστε, για κάθε δεδομένη δόση, η νατριούρηση σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι χαμηλότερη από ό,τι στα φυσιολογικά άτομα.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση με τορασεμίδη εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη, αλλά η συνολική κάθαρση του πλάσματος δεν αλλάζει σημαντικά. Απελευθερώνεται στη θέση ενδοαυλικής δράσης ένα μικρό κλάσμα της χορηγούμενης δόσης και η νατριουρητική δράση του διουρητικού παραμένει μειωμένη. Μπορεί να επιτευχθεί ακόμη και σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας διουρητική ανταπόκριση με υψηλότερες δόσεις.. Η συνολική κάθαρση πλάσματος και ο χρόνος ημίσειας ζωής της τορασεμίδης παραμένουν φυσιολογικά σε περίπτωση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, επειδή η μεταβολική απέκκριση από το ήπαρ παραμένει ανεπηρέαστη.

Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ο όγκος κατανομής, ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα και η νεφρική κάθαρση είναι αυξημένα, αλλά η συνολική κάθαρση παραμένει αμετάβλητη.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τορασεμίδης σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές είναι παρόμοιο με αυτό νέων εθελοντών, εκτός από τη μείωση της νεφρικής κάθαρσης που σχετίζεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω ηλικίας. Ωστόσο, η συνολική κάθαρση του πλάσματος και ο χρόνος ημίσειας ζωής παραμένουν αμετάβλητα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχει παρατηρηθεί συνολική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων μετά τη χορήγηση τορασεμίδης καθόλη τη διάρκεια ζωής σε αρουραίους και ποντίκια με δόσεις της τάξης των 9 mg/kg/ημέρα (αρουραίοι) και 32 mg/kg/ημέρα ποντίκια. Λαμβάνοντας υπόψιν το σωματικό βάρος, οι δόσεις αυτές αντιπροσωπεύουν 27-96 φορές τη δόση που αντιστοιχεί στα 20 mg σε ανθρώπους ένω λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση επιφανείας σώματος μεταξύ των ζώων και του ανθρώπου, η υπέρβαση δόσης είναι από 5 έως 8 φορές.

Στη μελέτη με αρουραίους, η ομάδα υψηλής δόσης, εμφάνισε νεφρική σωληναριακή βλάβη, διάμεση φλεγμονή, και μία στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού των νεφρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Ωστόσο, η επίπτωση εμφάνισης όγκων σε αυτήν την ομάδα δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή που είχε παρατηρηθεί μερικές φορές σε ιστορικές ομάδες ελέγχου. Παρόμοιες ενδείξεις χρόνιας μη νεοπλασματικής νεφρικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα με υψηλές δόσεις άλλων διουρητικών, όπως η φουροσεμίδη και η υδροχλωροθειαζίδη.

Δεν έχει ανιχνευθεί καμία μεταλλαξιογόνος δράση σε καμία από τις in vivo και in vitro δοκιμασίες με τορασεμίδη και τον κύριο ανθρώπινο μεταβολίτη της. Οι μελέτες περιλάμβαναν τη βακτηριακή δοκιμή μετάλλαξης (Ames test) (με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση), προσδιορισμούς χρωμοσωματικών ανωμαλιών και ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και διαφορετικές πυρηνικές ανωμαλίες σε κύτταρα του μυελού των οστών χάμστερ και ποντικιών και δοκιμές μη προγραμματισμένης σύνθεσης DNA σε ποντίκια και αρουραίους και άλλα.

Σε δόσεις έως 25 mg/kg/ημέρα (75 φορές την ανθρώπινη δόση των 20 mg ως προς το σωματικό βάρος, 13 φορές την ανθρὠπινη δοση ως προς την επιφάνεια σώματος), η τορασεμίδη δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες δράσεις στην αναπαραγωγική δραστηριότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose monohydrate

Pregelatinised starch

Colloidail anhydrous silica

Magnesium stearate

Purified water

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών, σε περιέκτες από PVC/Aluminium, σε χάρτινα κουτιά των 30 δισκίων ανά συσκευασία.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚEΥΤΙΚΗ A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα

Τηλ.: 210 7488821

Φαξ: 210 7488827

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<ΜΜ/ΕΕΕΕ>