

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUTRIL NEO 5 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Torasemid.....5 mg.

Yardımcı maddeler:

Laktoz..... 45 mg (yaklaşık olarak)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz-beyazımsı, yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

- Konjestif kalp yetmezliğine, böbrek yetmezliğine ve karaciğer yetmezliğine bağlı ödem tedavisinde
- Esansiyel hipertansiyon tedavisinde tek başına veya diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanımda

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Konjestif kalp yetmezliği: Genel başlangıç dozu, günde bir kez 10 mg ya da 20 mg'dır. Yeterli diüretik yanıt alınamadığında, yanıt elde edilene dek, doz yaklaşık iki katına kadar artırılabilir.

Kronik böbrek yetmezliği: Genel başlangıç dozu, günde bir kez 20 mg'dır. Yeterli diüretik yanıt alınamadığında, yanıt elde edilene dek, doz yaklaşık iki katına kadar artırılabilir.

Hepatik siroz: Genel başlangıç dozu, bir aldosteron antagonisti ya da potasyum tutucu diüretik ile birlikte eşzamanlı olarak alınan günde bir kez 5 mg ya da 10 mg torasemiddir. Yeterli diüretik yanıt sağlanamadığında, yeterli yanıt elde edilene dek, doz yaklaşık iki katına kadar artırılabilir. 40 mg üzerinde tek dozlar çalışılmamıştır.

Hipertansiyon: Genel başlangıç dozu, günde bir kez 5 mg'dır. 4-6 hafta sonra kan basıncında yeterli düşüş sağlanamadığında, doz günde bir kez 10 mg'a artırılır. Bu doz ile yeterli yanıt alınamazsa tedaviye ek bir antihipertansif ilaç eklenir.

Uygulama Şekli:

Tabletler oral kullanım içindir. Sıvı ile birlikte alınır ve ezilmeden ve çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler yemeklerden bağımsız olarak uygun olan herhangi bir zamanda alınabilir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Torasemidin renal klirensi, böbrek işlevleri bozuk hastalarda azalabilir. Bu nedenle, istenen diüretik etkinin sağlanabilmesi için daha yüksek doz gerekebilir (bkz. 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda torasemidin artan renal klirensi daha düşük natriürez ile kompanse edilebilir.

Pediyatrik popülasyon :

Çocuklarda güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

SUTRIL NEO 12 yaş ve altında kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel bir doz ayarlaması gerekmez (bkz.5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Torasemid, sülfonilüre ya da tablet içindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Anürik hastalarda kullanılmamalıdır.
- Böbrek yetmezliği ve anürinin birlikte olduğu durumlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Siroz ve asitli karaciğer hastalığı :

Sıvı ve elektrolit dengesindeki ani değişiklikler hepatik komaya yol açabileceğinden, torasemid siroz ve asiti olan karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda torasemidle (ya da diğer diüretiklerle) yapılan diüretik tedavisi hastanede ayarlanmalıdır. Hipopotasemi ve metabolik alkaloz, aldosteron antagonisti ya da potasyum tutucu bir bileşikle torasemid kombinasyonu kullanılarak önlenir.

Ototoksisite :

Etkin maddeden kaynaklandığı kesin olmamakla birlikte , torasemid kullanımı ardından kulak çınlaması ve işitme kaybı (genellikle geri dönüşümlü) gözlenmiştir. Hayvan çalışmalarında torasemidin yüksek plazma düzeylerinde ototoksisite de gözlenmiştir.

Kan hacmi ve elektrolit eksikliği :

Diüretik kullanan hastalar elektrolit dengesizliği, hipovolemi ya da prerenal azotemi klinik belirtileri açısından izlenmelidir. Bu klinik durumların semptomları ağız kuruluğu, susama, halsizlik, letarji, sersemlik, ajitasyon, kas ağrısı ve krampları, miyasteni, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, bulantı ve kusmadır. Aşırı diürez özellikle yaşlı hastalarda dehidrasyon, kan hacminde azalma ve tromboz ve emboliye yol açabilir. Sıvı ve elektrolit dengesizliği, hipovolemi ya da prerenal azotemi olan hastalarda gözlenen laboratuvar bozuklukları hiper ya da hiponatremi, hiper ya da hipokloremi, hiper ya da hipopotasemi, asit-baz bozukluğu ve kan üre nitrojeninde artıştır. Bunlardan herhangi biri ortaya çıktığında, durum düzelene dek torasemid tedavisi kesilmeli ve daha sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanmalıdır.

ABD ve Avrupa'da yürütülmüş kontrollü çalışmalarda torasemid günde 5 mg ya da 10 mg dozda hipertansif hastalara verilmiştir. Bir yılı aşkın izleme sürecinde ortalama serum potasyum düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Antihipertansif çalışmalarında konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ya da böbrek hastalığı olup yukarıdaki dozlarda torasemid kullanan hastalarda doza bağlı hipopotasemi daha sık görülmüştür.

Özellikle dijital glukozidleri ile tedavi edilen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda diüretik kaynaklı hipopotasemi aritmi gelişmesi için bir risk faktörü oluşturur. Hipopotasemi riski en fazla, yoğun diürez uygulanan, ağızdan yeterli elektrolit desteğı alamayan ve eşzamanlı olarak kortikosteroid ya da ACTH tedavisi gören karaciğeri sirozu olan hastalardadır.

Torasemid ile tedavi edilen hastaların düzenli olarak serum potasyum ve diğerk elektrolit düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Laboratuvar testleri:

Potasyum:

Hipertansif hastalardaki çalışmalarda torasemid tedaviden 12 hafta sonra serum potasyum düzeylerini hafif derecede düşürmüştür. Diğerk diüretiklerle karşılaştırmalı çalışmalarda, torasemid serum potasyum düzeylerinde anlamlı değışime yol açmamıştır. Uzun süreli çalışmalarda, torasemid serum potasyum düzeyini değıştirmemiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri).

Kalsiyum:

Sağlıklı gönüllülerde tek doz torasemid kullanımı idrardan kalsiyum atılımını artırır fakat hipertansiyon çalışmalarında 4. haftadan 6. haftaya kadar serum kalsiyum düzeylerinde hafif artış görülmüştür. Konjestif kalp yetmezliğı olan hastalarda yapılan uzun süreli çalışmalarda, 1 yılda serum kalsiyum düzeyindeki ortalama değışim 0.10 mg/dl (0.02 mmol/l) düşüş olmuştur. Ortalama 11 ay torasemid ile tedavi edilen 426 hastada hipokalsemi advers olay olarak bildirilmemiştir.

Magnezyum:

Tek doz torasemid, sağlıklı gönüllülerde idrardan magnezyum atılımını artırırken, hipertansiyon çalışmalarında 4. haftadan 6. haftaya kadar serum düzeylerinde hafif artış göstermiştir. Kronik hipertansiyonda 1 yılda serum magnezyum düzeyindeki ortalama değışim 0.03 mg/dl (0.01 mmol/l) artış olmuştur. Ortalama 11 ay torasemid ile tedavi edilen 426 hastadan birinde advers olay olarak hipomagnezemi (1.3 mg/dl [0.53 mmol/l]) bildirilmiştir.

Torasemid ile konjestif kalp yetmezliği hastalarında yürütülen uzun süreli bir çalışmada, serum magnezyum düzeyinin hesaplanan yıllık değişiminde 0.2 mg/dl'lik (0.08 mmol/l) artış olmuştur. Fakat bu veriler kuşkuludur; çünkü bu hastaların çoğu magnezyum desteği almıştır. Magnezyum desteği almaksızın yürütülen 4 haftalık bir çalışmada, serum magnezyum düzeyleri 5 mg'lık tedavi grubunda %6 oranında altında ve 10 mg'lık tedavi grubunda %9 oranında 1.7 mg/dl (0.70 mmol/l) altında bulunmuştur.

Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve ürik asit:

Torasemid bu parametrelerde küçük ve doza bağlı artışlara yol açar. 6 hafta boyunca günde 10 mg torasemid ile tedavi edilen hipertansif hastalarda, kan üre nitrojeninde ortalama 1.8 mg/dl (0.6 mmol/l), serum kreatinininde 0.05 mg/dl (4 µmol/l) ve serum ürik asit düzeyinde 1.2 mg/dl (70 µmol/l) artış olmuştur. Kronik tedavilerde bu parametrelerde hafif artış olmakla birlikte, tedavi kesildiğinde geri dönüşümlü olmuştur.

Torasemid ile tedavi edilen hastalarda semptomik gut bildirilmiştir fakat insidansı plasebo kullanan hastalardaki oran ile benzer bulunmuştur.

Glukoz:

Günde 10 mg torasemid ile tedavi edilen hipertansif hastalarda 6 haftalık tedaviden sonra serum glukoz konsantrasyonundaki ortalama artış 5.5 mg/dl (0.3 mmol/l) olmuştur, izlenen yıl boyunca son artış 1.8 mg/dl (0.1 mmol/l) bulunmuştur. Diyabet hastaları ile yapılan kronik çalışmalar ortalama açlık glukoz değerlerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Hiperglisemi olguları bildirilmiştir fakat nadirdir.

Serum lipidleri:

Kısa süreli, kontrollü hipertansiyon çalışmaları, günlük 5, 10 ve 20 mg torasemidin total plazma kolesterol konsantrasyonunda 4.4 ve 8 mg/dl (0.10 - 0.20 mmol/l) artışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler kronik tedavi sırasında zaman içinde düzelmiştir.

Aynı kısa süreli hipertansiyon çalışmasında, günlük 5, 10 ve 20 mg torasemidin plazma trigliserid düzeyinde 16, 13 ve 71 mg/dl (0.15 - 0.80 mmol/l) artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Günde 5-20 mg torasemid ile yürütülen uzun süreli çalışmalarda, bir yıllık tedavi sonunda başlangıç lipid düzeylerine göre anlamlı fark gözlenmemiştir.

Diğer:

Hipertansif hastalarla yapılan kronik çalışmalarda torasemid, hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit ve serum alkalın fosfataz değerlerinde küçük ortalama artışlarla ilişkili bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmamıştır. Alkalın fosfataz dışında karaciğer enzimlerinde önemli bir değişim gözlenmemiştir.

Hepatik koma ve pre-koma, hipotansiyon, kardiyak aritmisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SUTRIL NEO laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Torasemidin diğer ilaçlara etkisi:

Torasemid esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda beta blokörler, kalsiyum antagonistleri ve ADE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaktadır. Torasemid konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dijital glukozitleri, ADE inhibitörleri ve organik nitratlarla birlikte kullanılmaktadır. Bu kombinasyonların hiçbirisi yeni ya da beklenmedik advers olay ile ilişkili bulunmamıştır.

Torasemid glibenklamid ya da varfarinin proteine bağlanmasını ya da fenprokumunun (kumarin türevi) antikoagülan etkinliğini, digoksin ya da karvedilolün (vazodilatör/beta blokör) farmakokinetiğini etkilemez. Sağlıklı gönüllülerde, eşzamanlı torasemid kullanımı spironolaktonun renal klirensinde önemli düşüş ve eğri altında kalan alan (AUC) artışı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, klinik deneyim bu iki ilacın da dozunun ayarlanmasına gerek olmadığını göstermektedir.

Diğer ilaçların torasemide etkisi:

Salisilatlar:

Torasemid ve salisilatlar renal tübüler sekresyon ile atıldığından, yüksek doz salisilat ile tedavi edilen hastalarda eşzamanlı torasemid ile toksisite görülebilir. Diğer taraftan, torasemid

ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (aspirin dahil) olası etkileşimleri çalışılmamış olmakla birlikte, bu ilaçların diğerk Henle kulbu diüretikleri (furosemid) ile birlikte kullanılması nadiren böbrek işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur.

İndometazin:

Torasemidin natriüretik etkisi (diğerk birçok diüretik gibi) eşzamanlı indometazin kullanımı ile kısmen baskılanır. Bu etki sodyum kısıtlamalı diyet (50 mEq/gün) koşulunda gösterilmiş fakat normal sodyum alımı (150 mEq/gün) ile gösterilmemiştir.

Simetidin ve spironolakton:

Torasemidin farmakokinetik profil ve diüretik aktivitesi simetidin ve spironolakton ile değışmemektedir.

Digoksin:

Digoksin ile eşzamanlı kullanımın torasemidin AUC değerini %50 oranında artırdığı bildirilmiştir fakat doz ayarlamasını gerektirmez.

Kolestiramin:

Torasemid ve kolestiraminin eşzamanlı kullanımı insanlarda çalışılmamıştır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada eşzamanlı kolestiramin oral verilen torasemidin emilimini azaltmıştır. Torasemid ve kolestiramin eşzamanlı kullanılacağında, aynı anda alınmaması önerilir.

Probenesid:

Eşzamanlı probenesid kullanımı torasemidin proksimal tüplerden salgılanmasını ve bu nedenle torasemidin diüretik aktivitesini azaltır.

Lityum:

Diğerk diüretiklerin lityumun renal klirensini azalttığı ve toksisite riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, lityum ve bir diüretik birlikte kullanıldığında son derece dikkatli olunmalıdır. Lityum ve torasemidin birlikte kullanımı çalışılmamıştır.

Aminoglikosid antibiyotikler ve etakrinik asit:

Diğer diüretiklerin aminoglikosid antibiyotiklerin ve etakrinik asidin, özellikle renal işlev yetmezliğinde ototoksik potansiyelini artırdığı bildirilmiştir. Torasemid ile bu etkileşimler çalışılmamıştır.

Aminoglikozidler, sefalosporin veya böbrek hasarına neden olan ilaçlar nedeni ile böbrek fonksiyon bozukluğunda eş zamanlı tedavi olarak kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi : B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SUTRIL NEO' nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde kullanımı ve doğum kontrol ilaçları üzerindeki etkisi hakkında mevcut veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Torasemidin mutajenik ekisi bulunmamaktadır.

SUTRIL NEO için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Hamilelikte ancak gerçek bir fayda ihtiyacı durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Torasemidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Torasemidin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SUTRIL NEO'nun tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılup

kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SUTRIL NEO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için emziren annelerde SUTRIL NEO kullanıldığında mutlaka dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Yapılan hayvan çalışmaları torasemidin fertilite üzerine olumsuz bir etkisi olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerilen dozlarda kullanıldığında bile torasemid reaksiyon kapasitesini değiştirebilir ve araç ya da makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu durum özellikle eşzamanlı alkol alındığında dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar belirtilen sıklıklarda bildirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$), izole bildirimler dahil.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiperürisemi, hipopotasemi

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, polidipsi.

Seyrek: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın : Sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Alt ekstremitelerde kramp

Seyrek: Senkop

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Ekstrasistol, palpasyon, taşikardi

Vasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan : Fasiyel kızarıklık.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Nazal hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, gaz.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın : Deri reaksiyonları

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: İdrar sıklığında artış, poliüri, noktüri

Yaygın olmayan: Acil idrara çıkma isteği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Asteni, susuzluk, güçsüzlük, yorgunluk, hiperaktivite, sinirlilik.

Seyrek: İmpotans

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Trombosit artışı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve işaretler :

Torasemid ile insanlarda doz aşımına ilişkin deneyim yoktur. Fakat doz aşımı semptomlarının aşırı farmakolojik etkilerle ilişkili olması beklenir: dehidrasyon, hipovolemi, hipotansiyon, hiponatremi, hipopotasemi, hipokloromik alkaloz ve hemokonsantrasyon.

Tedavi :

Doz aşımı tedavisi sıvı ve elektrolit yerine konmasını içermelidir.

Torasemid ve metabolitlerinin atılımını hızlandıracak fizyolojik bir yönteme ilişkin veri yoktur (örn. İdrar pH değişikliği). Torasemid diyalizle uzaklaştırılmaz. Bu nedenle hemodiyaliz, atılımı hızlandırmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup : Kıvrım diüretikleri

ATC kodu: C03C A04.

Etki Mekanizması :

Hayvanlarda yapılan (mikro delme) çalışmalar, torasemidin Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmının lümenin içinden etki gösterdiğini ve $Na^+/K^+/2Cl^-$ taşıyıcı sistemi inhibe ettiğini göstermiştir. Klinik farmakoloji çalışmaları insanlarda bu etki bölgesini doğrulamış ve nefronun başka segmentlerinde etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle, diüretik etkisi kan konsantrasyonu ile değil, bileşiğin idrardan atılma oranı ile korelasyon halindedir.

Torasemid glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akımı ya da asit-baz dengesinde önemli bir değişikliğe yol açmaksızın idrardan sodyum, klor ve su atılımını artırır.

Klinik etkiler :

Bu uzatılmış salımlı formülasyon ile diürez bir saatlik periyotta başlar, 3-6 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır ve 8-10 saat sürer. Tek doz verilen sağlıklı kişilerde sodyum atılımı ile ölçülen doz yanıt oranı 2.5-20 mg doz aralığında doğrusaldır. Potasyum atılımının artması 10 mg'lık tek doza kadar önemli düzeyde değildir ve 20 mg doz sonrasında hafif (5 -15 mEq) artar.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan kontrollü çalışmalar torasemidin günde bir kez 5-10 mg dozda arteriyel basıncı düşürdüğünü göstermiştir. Antihipertansif etki 4-6 haftada en yüksek düzeydedir fakat 12 haftaya dek etki artışı görülebilir. Ayakta ve otururken ölçülen sistolik ve diyastolik basınç düşer. Önemli düzeyde ortostatik etkisi yoktur. İki pozisyonadaki kan basıncı düşüşleri arasında hafif fark vardır. Bir faz III çalışmada hızlı etkili torasemid ile uzatılmış etkili formülasyon karşılaştırılmıştır. Uzatılmış salımlı formülasyonun diyastolik arteriyel basıncı düşürmede hızlı salımlıdan zayıf olmadığı ve sistolik arteriyel basıncı benzer biçimde düşürdüğü gösterilmiştir. Uzatılmış salımlı formülasyon, üç aylık tedavi sonrasında kontrollü kan basıncına sahip hastaların daha büyük kısmında daha yüksek etkinlik göstermiştir (uzatılmış salımlı formülasyonla tedavi edilen grubun %64'ünde ve hızlı salımlı torasemid ile tedavi edilen grubun %51'inde, $p=0,013$).

Torasemid ilk kez verildiğinde idrarda günlük sodyum atılımı en az bir hafta artar. Bununla birlikte, kronik kullanımda günlük sodyum kaybı diyetten alınan sodyum ile dengelenir. Torasemid tedavisi aniden kesilirse, arteriyel basınç birkaç günde tedavi öncesindeki düzeyi geçmeksizin bu düzeye döner.

Torasemid, beta blokörler, kalsiyum antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE) ile birlikte kullanılmıştır. Advers etkileşim gözlenmemiş ve özel bir pozoloji gerekmemiştir.

ABD ve Avrupa'da yürütülen klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda genç ve yaşlı hastalar arasında etkinlik ya da güvenilirlik açısından fark saptanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Uzatılmış salımlı formülasyon etkin madde torasemidin yavaş salınmasını sağlayarak, hızlı salımlı formülasyonlarda görülen kan ilaç düzeyi dalgalanmalarını azaltır.

Emilim:

Çoklu doz alınmasından sonra torasemid uzatılmış salımlı tabletin relatif biyoyararlanımı hızlı salımlı tablete göre %102'dir. Etkin madde ilk geçiş metabolizması ile sınırlı olarak emilir ve oral alımdan 1.5 saat sonra serumda en yüksek konsantrasyona (C_{max}) ulaşır. Eşzamanlı gıda alınması C_{max} düzeyini %21, global biyoyararlanımı (AUC) %11 azaltır. Bu

düşüşe karşı gıdaların ilaç emilimini etkilemediği düşünülmemektedir. Emilim böbrek ya da karaciğer yetmezliği olgularında değişmez.

Dağılım:

Torasemid plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%99).

Torasemid dağılım hacmi normal yetişkinlerde, hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda 12-15 litredir. Karaciğer sirozu olan hastalarda dağılım hacmi yaklaşık iki katına çıkar.

Biyotransformasyon:

İnsanda temel metaboliti karboksilik asit türevleridir ve biyolojik olarak aktif değildir. İki minör metabolitin diüretik etkisi olmakla birlikte, bileşiğin etkisi metabolizma ile sonlanır.

Eliminasyon:

Torasemid eliminasyon yarı ömrü normal kişilerde yaklaşık 4 saattir. Torasemid dolaşımdan karaciğer metabolizması (yaklaşık %80) ve idrar atılımı (normal böbrek işlevlerine sahip hastalarda yaklaşık %20) ile uzaklaştırılır.

Torasemidin plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olduğundan (>%99) glomerüler filtrasyonla tüplerdeki idrara ulaşan miktarı çok düşüktür. Torasemid renal klirensinin büyük kısmı, bileşiğin proksimal tüplerden tübüler idrara aktif salgılanması yoluyla olur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar/renal/hepatik bozukluklar:

Dekompanse konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda hepatik ve renal klirens azalır; muhtemelen karaciğer konjesyonu ve renal plazma akımının azalmasına bağlıdır. Torasemid total klirensi sağlıklı gönüllülerdekine göre yaklaşık %50 olup, plazma yarı ömrü ve AUC artar. Düşük renal klirens nedeniyle, verilen dozun daha az bir kısmı etkinlik göstereceği intraluminal bölgeye ulaşır ve bu nedenle konjestif kalp yetmezliği hastalarında natriürez normal kişilere göre daha düşüktür.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, torasemid renal klirensi belirgin düzeyde azalır fakat total plazma klirensi önemli düzeyde değişmez. Verilen dozun daha az bir kısmı etkinlik göstereceği intraluminal bölgeye ulaşır ve diüretik ilacın natriüretik etkisi azalır. Böbrek

yetmezliğinde diüretik yanıt daha yüksek dozlarda alınabilir. Torasemid total plazma klirensi ve eliminasyon yarı ömrü böbrek işlevleri azalmış kişilerde değişmez; karaciğer metabolik eliminasyonu sağlamdır.

Karaciğer sirozu olan hastalarda dağılım hacmi, plazma yarı ömrü ve renal klirensi artmakla birlikte total klirens değişmez.

Yaşlılarda torasemidin farmakokinetik profili, yaşa bağlı renal işlevlerdeki azalmaya bağlı renal klirensin azaldığı kişiler dışında, gençlerle benzerdir. Bununla birlikte, total plazma klirensi ve eliminasyon yarı ömrü değişmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçan ve farelere yaşam boyu torasemid verilmesi ardından toplam olarak tümör insidansında artış gözlenmemiştir (9 mg/kg/gün (sıçan) ve 32 mg/kg/gün (fare)). Vücut ağırlığı dikkate alındığında bu dozlar insanlarda 20 mg doza göre 27 ve 96 kat, vücut yüzeyi dikkate alındığında 5 ve 8 kat fazladır.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek doz grubunda renal tübüler hasar, intersitisyel inflamasyon ve renal karsinom ve adenomda istatistiksel olarak artış saptanmıştır. Bununla birlikte, bu gruptaki tümör insidansı tarihsel kontrol grubuna göre çok yüksek değildir. Kronik neoplastik olmayan renal hasarla ilişkili benzer belirtiler furosemid ve hidroklorotiyazid gibi diğer diüretiklerin yüksek doz hayvan çalışmalarında bildirilmiştir.

Torasemid ve metabolitleri ile yürütülen birkaç *in vivo* ve *in vitro* deneyde mutajenik aktivite saptanmamıştır. Yürütülen çalışmalar bakterilerde Ames testi (metabolik aktivasyonlu ve aktivasyonsuz), kromozomal kırılma ve insan lenfositlerinde kardeş kromatid değişim testi, hamster ve kemirgen kemik iliği hücrelerinde çeşitli nükleer anomali testleri, fare ve sıçanlarda plansız DNA sentez testlerini içermiştir.

Torasemid 25 mg/kg/gün doza dek erkek ve dişi sıçanlarda üreme aktivitesini olumsuz etkilememiştir (insanda vücut ağırlığına göre 20 mg dozun 75 katı; vücut yüzey alanına göre 13 katı).

Sıçanlarda 5 mg/kg/gün dozda (ağırlığa göre, insanda günde 20 mg dozun 15 katı; vücut yüzeyine göre insan dozunun 10 katı) ve tavşanlarda 1.6 mg/kg/gün dozda (ağırlığa göre insan

dozunun 5 katı; vücut yüzeyine göre 1.7 katı) fetotoksosite ya da teratojenisite kanıtı gözlenmemiştir. Tavşanlarda 4, sıçanlarda 5 kat yüksek dozda fetal ve maternal toksisite (ortalama vücut ağırlığında azalma, fetal rezorbsiyon artışı ve fetal ossifikasyonda gecikme) gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Guar gum

Mısır nişastası (glutensiz)

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler alüminyum/PVC-PVDC blister ambalajdadır.

SUTRIL NEO 5 mg: 15 ve 30 tabletlik ambalajlar

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferrer Internacional S.A. / İspanya lisansı ile;

ADEKA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Necipbey Cad. No: 88 55020 Samsun

Tel: (0362) 431 60 45

Tel: (0362) 431 60 46

Fax:(0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

22.09.2016 - 2016/667

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-