SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tosid®, 2,5 mg, tablete

INN: torasemid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg torasemida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna tableta sadrži 80,10 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bela do skoro bela, okrugla, bikonveksna tableta prečnika 6,0 ± 0,2 mm i debljine 3,6 mm ± 0,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Esencijalna hipertenzija kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajena početna doza je 2,5 mg torasemida jednom dnevno. Antihipertenzivno dejstvo torasemida počinje polako u prvoj nedelji i maksimalno dejstvo se postiže nakon najkasnije približno 12 nedelja.
Ako krvni pritisak nije normalizovan nakon 12 nedelja terapije sa 2,5 mg torasemida dnevno, doza se može povećati na 5 mg torasemida dnevno. Treba očekivati dodatno dejstvo na snižavanje krvnog pritiska zbog povećanja doze, posebno u slučaju inicijalno jako visokog krvnog pritiska (dijastolni krvni pritisak veći od 115 mmHg) i oštećene funkcije bubrega.
Ne bi trebalo dodatno povećavati dnevnu doze na više od 5 mg torasemida, obzirom da se ne očekuje dalje smanjenje krvnog pritiska usled povećanja doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih. Međutim, nema dovoljno komparativnih studija između starijih i mlađih pacijenata.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre

Torasemid je kontraindikovan kod pacijenata sa hepatičkom komom ili pretkomom (videti odeljak 4.3). Terapiju treba započeti sa oprezom kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, jer koncentracija torasemida u plazmi može biti povećana (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Nije ispitivana bezbednost i efikasnost torasemida kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina.
Torasemid zbog toga ne treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina (videti odeljak 4.4).

Način primene

Oralna primena.
Tablete treba uzimati ujutru, bez žvakanja, sa malom količinom tečnosti.
Bioraspoloživost torasemida ne zavisi od unosa hrane.
Torasemid se uobičajeno daje kao dugoročna terapija ili do nestanka edema.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, derivate sulfonilureje ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1;
- Insuficijencija bubrega sa anurijom;
- Hepatička koma ili pretkoma;
- Hipotenzija;
- Hipovolemija;
- Hiponatremija, hipokalemija;
- Značajni poremećaji mokrenja (npr. zbog hiperplazije prostate);
- Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Torasemid ne treba koristiti kod:
- gihta;
- srčanih aritmija (npr. blok SA čvora, AV blok drugog ili trećeg stepena);
- patoloških promena acido-bazne ravnoteže;
- istovremene terapije litijumom, aminoglikozidima ili cefalosporinom;
- patoloških promena broja krvnih ćelija (npr. trombocitopenija ili anemija kod pacijenata koji nemaju insuficijenciju jetre);
- insuficijencije bubrega koja je nastala zbog nefrotoksičnih supstanci;
- mlađih od 18 godina.

Kako može doći do povećanja koncentracije glukoze u krvi, preporučuje se pažljivo praćenje metabolizma ugljenih hidrata kod pacijenata sa latentnim ili manifestnim dijabetes melitusom.

Znake gubitka elektrolita i hemokoncentracije treba pratiti, posebno na početku terapije i kod starijih pacijenata.

Tokom produžene terapije torasemidom, treba redovno pratiti balans elektrolita, posebno koncentraciju kalijuma u serumu. Treba pratiti u redovnim intervalima koncenztaciju šećera u krvi, koncentraciju mokraćne kiseline, ureje, kreatinina i lipida u krvi, kao i broj krvnih ćelija (eritrociti, leukociti, trombociti).

Zloupotreba u svrhu dopinga
Primena torasemida može da dovede do pozitivnih rezultata na doping testu.

Posledice primene torasemida kao doping sredstva po zdravlje se ne mogu proceniti, i ne mogu se isključiti ozbiljni rizici po zdravlje.

Lek Tosid sadrži laktozu
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne preporučuju se kombinacije:
Torasemid, posebno u visokim dozama, može da pojača sledeća neželjena dejstva: oto- i nefrotoksično dejstvo aminoglikozidnih antibiotika (npr. kanamicin, gentamicin, tobramicin) i citostatika na bazi platine kao i nefrotoksično dejstvo cefalosporina.
Istovremena terapija torasemidom i litijumom može dovesti do povećanja koncentracije litijuma u serumu i samim tim do povećanog efekta i neželjenih dejstava litijuma.

Sledeće kombinacije treba primenjivati uz poseban oprez:
Torasemid pojačava dejstvo drugih antihipertenzivnih lekova, naročito ACE inhibitora. Ukoliko se ACE inhibitor primenjuje uz ili odmah nakon terapije torasemidom, može doći do prekomernog pada krvnog pritiska.

Nedostatak kalijuma uzrokovan torasemidom može da dovede do pojačanja neželjenih dejstava istovremeno primenjenih preparata digitalisa.

Torasemid može da smanji efekat antidijabetika.

Probenecid i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (npr. indometacin, acetilsalicilna kiselina) mogu da smanje diuretski i antihipertenzivni efekat torasemida.

U slučaju terapije visokim dozama salicilata, torasemid može da poveća toksično dejstvo na centralni nervni sistem.

Torasemid može da potencira efekte teofilina i miorelaksantne efekte lekova sličnih kurareu.

Laksativi, kao i mineralo- i glukokortikoidi mogu da povećaju gubitak kalijuma do kojeg dovodi torasemid.

Torasemid može da smanji vazokonstriktorni efekat kateholamina (npr. adrenalin, noradrenalin).

Istovremena terapija sa holestiraminom može da smanji resorpciju i tako efikasnost oralno primenjenog torasemida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema podataka ili je iskustvo sa primenom torasemida kod trudnica veoma ograničeno. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Torasemid je, u studijama na životinjama, prolazio placentu. Ne preporučuje se primena torasemida tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Torasemid se može primenjivati tokom trudnoće samo ukoliko postoji opravdana indikacija, dok ne budu dostupna opsežnija iskustva. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu.

Diuretici nisu pogodi za rutinsku terapiju hipertenzije ili edema tokom trudnoće jer mogu da poremete prokrvljenost placente i samim tim i intrauterini rast. Ukoliko se torasemid mora primeniti kod

trudnica, u slučaju insuficijencije srca ili bubrega, elektroliti i hematokrit, kao i fetalni rast se moraju pažljivo pratiti.

Dojenje
Nije poznato da li se torasemid/njegovi metaboliti izlučuju u humano mleko ili mleko životinja. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/dete. Stoga je torasemid kontraindikovan tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Mora se doneti odluka da li treba prekinuti dojenje ili obustaviti terapiju torasemidom.
Moraju se razmotriti i koristi od dojenja po dete i koristi od terapije po majku.

Plodnost
Nisu sprovedena ispitivanja uticaja torasemida na plodnost kod ljudi. Nije zabeležen uticaj na plodnost u ispitivanjima na životinjama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Čak i pri pravilnoj primeni, torasemid može da izmeni reakcije do te mere da je sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja mašinama i rada bez čvrste podrške poremećena. Ovo se posebno odnosi na početak terapije, kada se povećava doza, menja lek, uvodi dodatan lek u terapiju ili kada se istovremeno primenjuje alkohol.

4.8. Neželjena dejstva

Zabeležena su sledeća neželjena dejstva tokom terapije torasemidom, klasifikovana po učestalosti ispoljavanja u sledeće kategorije: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/ 100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	**Često**	**Povremeno**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Hemokoncentracija, trombocitopenija, eritropenija i/ili leukopenija (videti odeljak 4.4).	
Poremećaji imunskog sistema			Alergijske reakcije.	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Pojačanje metaboličke alkaloze, hiperglikemija, hipokalemija (pri istovremenoj dijeti sa malim unosom kalijuma, u slučajevima povraćanja, dijareje, prekomerne upotrebe laksativa, kao i kod pacijenata sa hroničnim poremećajem funkcije jetre). Poremećaji balansa vode i elektrolita zavise od doze i dužine primene terapije, posebno npr. hipovolemija, hipokalemija i/ili hiponatremija (videti odeljak 4.4).			
Poremećaji	Glavobolja, vertigo	Parestezija.	Sinkopa, cerebralna	

nervnog sistema	(posebno na početku terapije).		ishemija, konfuzija.	
Poremećaji oka			Oštećenje vida.	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus, gubitak sluha.	
Kardiološki poremećaji			Ishemija miokarda, aritmije, angina pektoris, akutni infarkt miokarda.	
Vaskularni poremećaji			Tromboebolijske komplikacije, hipotenzija, poremećaji kardijalnog i centralnog krvotoka.	
Gastrointestinalni poremećaji	Gastrointestinalni poremećaji, npr. gubitak apetita, bol u želucu, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija (posebno na početku terapije).	Suva usta (kserostomija).	Pankreatitis.	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Alergijske reakcije na koži (npr. pruritus, ekzantem), fotosenzitivne reakcije, ozbiljne kožne reakcije.	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi mišica (posebno na početku terapije).			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Produkcija urina je povećana kod pacijenata sa poremećajem mokrenja, što dovodi do retencije urina i prekomernog širenja mokraćne bešike.		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor, astenija (posebno na početku terapije).			
Ispitivanja	Povećanje koncentracije mokraćne kiseline i lipida (triglicerida, holesterola) u krvi (videti odeljak 4.4). Povišena vrednost gama-glutamiltransferaze.	Povećane koncentracije uree i kreatinina u krvi (videti odeljak 4.4)		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
Fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Nije poznata tipična slika intoksikacije. U slučaju predoziranja, može doći do značajne diureze i opasnog gubitka tečnosti i elektrolita, što može da dovede do somnolencije, konfuzije, simptomatske hipotenzije, cirkulatornog kolapsa i gastrointestinalnih poremećaja.

Terapija
Nije poznat specifičan antidot. Simptomi i znaci predoziranja zahtevaju smanjenje doze ili prekid terapije torasemidom, uz istovremenu nadoknadu tečnosti i elektrolita (praćenje!).

Torasemid se ne uklanja dijalizom; hemodijaliza ne ubrzava njegovu eliminaciju.

Terapija hipovolemije
Nadoknada tečnosti i elektrolita.

Terapija hipokalemije
Nadoknada kalijuma.

Terapija cirkulatornog kolapsa
Postavljanje u bočni koma položaj a, ako je potrebno, i terapija šoka.

Mere koje je potrebno odmah preduzeti u slučaju anafilaktičkog šoka
Na prve znake (npr. kožne reakcije kao što su urtikarija ili crvenilo, nemir, glavobolja, preznojavanje, mučnina, cijanoza):
- obezbediti vensku liniju;
- držati glavu i gornji deo tela u sedećem položaju, osloboditi disajne puteve, i dati kiseonik, kao dodatak uobičajenim merama koje se preduzimaju u hitnim slučajevima;
- ukoliko je neophodno, treba preduzeti dodatne mere, uključujući intenzivnu negu (npr. primena epinefrina, nadoknada tečnosti i elektrolita, primena glukokortikoida).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Diuretici; snažni diuretici
ATC šifra: C03CA04

Mehanizam dejstva
Torasemid deluje kao saluretik tako što inhibira bubrežnu reapsorpciju natrijuma i hlorida u ascendentnom delu Henleove petlje.

Farmakodinamski efekti
Diuretički efekat se kod ljudi javlja ubrzo nakon intravenske i oralne primene, dok se maksimalno dejstvo postiže u roku od sat vremena i nakon 2, odnosno 3 sata i traje do 12 sati. Kod zdravih ispitanika povećanje doze dovodi do linearnog povećanja diureze, koje odgovara logaritmu doze („visoki plato aktivnosti“) u opsegu doza od 5 do 100 mg. Diureza takođe može da se poveća ukoliko

drugi diuretici (npr. tiazidi koji deluju u distalnom tubulu) više ne deluju, npr. ukoliko je oslabljena funkcija bubrega.

Zbog ovih svojstava, torasemid dovodi do smanjenja edema. Kod srčane insuficijencije, torasemid poboljšava simptome i stanja rada srca, putem smanjenja pre-opterećenja i post-opterećenja.

Dejstvo torasemida na sniženje krvnog pritiska se javlja sporo nakon oralne primene, tokom prve nedelje terapije; dok se maksimalno dejstvo na sniženje krvnog pritiska postiže najkasnije nakon 12 nedelja. Torasemid snižava krvni pritisak tako što smanjuje periferni otpor.
Ovo dejstvo je pripisano normalizaciji poremećenog balansa elektrolita, uglavnom usled smanjenja povećane aktivnosti slobodnih jona kalcijuma u ćelijama arterijskih krvnih sudova mišića kod hipertenzivnih pacijenata.
Pretpostavlja se da ovo smanjuje povećanu kontraktibilnost ili stepen odgovora krvnih sudova na endogene presorske supstance, npr. kateholamine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija
Torasemid se brzo i skoro u potpunosti resorbuje nakon oralne primene, a maksimalna koncentracija u serumu se postižu posle jednog do dva sata. Bioraspoloživost je približno 80-90%, u slučaju potpune resorpcije, a efekat prvog prolaza kroz jetru je najviše 10-20%.

Podaci iz dve studije dosledno pokazuju da se nakon unosa hrane, (vremenski zavistan) stepen resorpcije torasemida smanjuje (smanjenje vrednosti C_{max} i povećanje vrednosti t_{max}), dok unos hrane ne utiče na ukupnu resorpciju torasemida.

Više od 99% torasemida se vezuje za proteine plazme, dok se metaboliti M1, M3 i M5 vezuju 86%, 95%, odnosno 97%. Očigledni volumen distribucije (V_z) iznosi 16 L.

Biotransformacija
Torasemid se kod ljudi metaboliše do tri metabolita: M1, M3 i M5. Nema dokaza o prisustvu drugih metabolita. Metaboliti M1 i M5 nastaju postepenom oksidacijom metil grupe na fenilnom prstenu do karboksilne kiseline, dok M3 metabolit nastaje hidroksilacijom prstena.
Dodatni metaboliti (M2 i M4) su nađeni pri eksperimentima na životinjama, ali ne i kod ljudi.

Eliminacija
Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{½}$) torasemida i njegovih metabolita iznosi tri do četiri sata, kod zdravih ispitanika. Ukupan klirens torasemida iznosi 40 mL/min, a renalni klirens iznosi oko 10 mL/min.

Nađeno je da se oko 80% primenjene doze izlučuje u urin zdravih ispitanika u obliku torasemida i metabolita sa sledećim srednjim procentom distribucije: torasemid približno 24%, M1 metabolit približno 12%, M3 metabolit približno 3% i M5 metabolit približno 41 %.
Glavni metabolit, M5, nema diuretski efekat, dok su aktivni metaboliti M1 i M3 zajedno odgovorni za oko 10% farmakodinamskog efekta.

Ukupni klirens i poluvreme eliminacije torasemida su nepromenjeni u slučaju insuficijencije bubrega, ali su polu-životi metabolita M3 i M5 povećani. Međutim, farmakodinamsko ponašanje ostaje nepromenjeno i na dužinu dejstva ne utiče težina insuficijencije bubrega. Torasemid i njegovi metaboliti se ne uklanjaju u značajnoj meri hemodijalizom ili hemofiltracijom.

Kod pacijenata sa poremećajima funkcije jetre i srčanom insuficijencijom, poluvreme eliminacije torasemida i metabolita M5 je samo neznatno produženo u odnosu na zdrave dobrovoljce. Količine torasemida i metabolita koje se izlučuju u urinu su slične kao kod zdravih ispitanika pa se stoga ne očekuje da dođe do akumulacije torasemida i njegovih metabolita.

Linearnost
Torasemid i njegove metabolite karakteriše kinetika zavisna od doze, tj. maksimalna koncentracija u serumu i površina ispod krive nivoa u serumu se povećavaju proporcionalno sa dozom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale bilo kakvo teratogeno dejstvo kod pacova, ali su zabeležene fetalna i maternalna toksičnost nakon primene visokih doza kod skotnih zečeva i pacova. Sposobnost torasemida da prođe placentu je zabeležena kod pacova. Nije zabeležen uticaj na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/Alu folije. Jedan blister sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 000462023 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:23.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.