

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivisemid SR, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Ivisemid SR, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ivisemid SR, 5 mg: każda tabletki zawiera 5 mg torasemidu.  
Ivisemid SR, 10 mg: każda tabletki zawiera 10 mg torasemidu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o mocy 5 mg zawiera (około) 45 mg laktozy.  
Każda tabletki o mocy 10 mg zawiera (około) 90 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ivisemid SR, 5 mg to białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach 6,0 mm x 2,3 mm z wytłoczonym „SN” na jednej stronie.  
Ivisemid SR, 10 mg to białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach 8,0 mm x 3,0 mm z wytłoczonym „SN” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, chorobą nerek lub wątroby.

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Torasemid jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### **Leczenie obrzęków spowodowanych:**

- zastoinową niewydolnością serca: zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 – 10 mg raz na dobę. Jeśli nie uzyskano odpowiedniego działania moczopędnego, należy zwiększyć dawkę około dwukrotnie, aż do jego uzyskania.

- przewlekłą chorobą nerek: zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 20 mg raz na dobę. Jeśli nie uzyskano odpowiedniego działania moczopędnego, należy zwiększyć dawkę około dwukrotnie, aż do jego uzyskania.

- chorobą wątroby: zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 lub 10 mg raz na dobę, podawana jednocześnie z antagonistą aldosteronu lub diuretykiem oszczędzającym potas. Jeśli nie uzyskano odpowiedniego działania moczopędnego, należy zwiększyć dawkę około dwukrotnie, aż do jego uzyskania. Nie badano dawek pojedynczych większych niż 40 mg.

**Pierwotne nadciśnienie tętnicze:**

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 2,5 mg raz na dobę. Jeśli nie zostanie osiągnięte odpowiednie zmniejszenie ciśnienia tętniczego w okresie od czterech do sześciu tygodni, dawka może zostać zwiększona do 5 mg raz na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, po 4-6 tygodniach można rozważyć zwiększenie dawki do 10 mg raz na dobę. Ponieważ produkt Ivisemid SR o mocy 2,5 mg nie jest dostępny, do rozpoczęcia leczenia należy wykorzystać inny produkt leczniczy zawierający torasemid w dawce 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy torasemidu może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego do osiągnięcia pożądanego działania moczopędnego mogą być wymagane większe dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy wziąć pod uwagę, że większy klirens nerkowy torasemidu może zostać zrekompensowany przez mniejsze wydalanie sodu z moczem.

**Sposób podawania**

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, nie należy rozgryzać ani żuć tabletek. Tabletki można podawać w dowolnym czasie, niezależnie od posiłków.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne sulfonilomocznika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niewydolność nerek z bezmoczem.

Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy.

Niedociśnienie tętnicze.

Karmienie piersią.

Hipowolemia.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia należy wyrównać hipokaliemię, hiponatremię i hipowolemię.

Zaburzenia oddawania moczu (np. łagodny rozrost gruczołu krokowego).

Zaburzenia rytmu serca (np. blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia).

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy utraty elektrolitów i zagęszczenia krwi, zwłaszcza na początku leczenia i u pacjentów w podeszłym wieku.

Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej (zwłaszcza u pacjentów poddanych jednoczesnemu leczeniu glikozydami naparstnicy, glikokortykosteroidami, mineralokortykosteroidami lub lekami przeczyszczającymi), stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi, a także badanie morfologii krwi (krwinki czerwone, białe oraz płytki krwi).

Zaleca się dokładną kontrolę pacjentów ze skłonnością do hiperurykemii i dny moczanowej.

Należy kontrolować metabolizm węglowodanów u pacjentów z cukrzycą jawną lub utajoną.

Ze względu na niedostateczne doświadczenie z leczeniem torasemidem, należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej,
- jednoczesne leczenie litem, aminoglikozydami lub cefalosporynami,
- niewydolność nerek spowodowana substancjami nefrotoksycznymi,
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat,
- zaburzenia krwi (np. małopłytkowość lub niedokrwistość u pacjentów bez niewydolności nerek).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jeżeli torasemid stosowany jest jednocześnie z glikozydami nasercowymi, zmniejszenie stężenia potasu i (lub) magnezu w osoczu może zwiększyć wrażliwości mięśnia sercowego na te leki.

Działanie kaliuretyczne mineralo- i glikokortykosteroidów oraz środków przeczyszczających może ulec nasileniu.

Działanie jednocześnie podawanych leków przeciwnadciśnieniowych, zwłaszcza inhibitorów ACE, może ulec nasileniu.

Leczenie sekwencyjne lub skojarzone, a także rozpoczynanie leczenia skojarzonego inhibitorem konwertazy angiotensyny, może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Ryzyko to można zminimalizować przez zmniejszenie dawki początkowej inhibitora konwertazy angiotensyny i (lub) zmniejszenie dawki albo czasowe odstawienie torasemidu, na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny.

Torasemid może zmniejszać reaktywność tętnic na leki obkurczające naczynia, np. adrenalinę, noradrenalinę.

Torasemid może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych.

Torasemid, szczególnie w dużych dawkach, może nasilać działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne antybiotyków aminoglikozydowych, toksyczność preparatów cisplatyny i nefrotoksyczne działanie cefalosporyn.

Torasemid może zwiększać stężenie litu w surowicy i nasilać działanie kardio- i neurotoksyczne litu.

Działanie kuraropodobnych leków zwiotczających mięśnie oraz działanie teofiliny może ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania z torasemidem.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna) mogą osłabiać działanie moczopędne i hipotensyjne torasemidu, prawdopodobnie na skutek hamowania syntezy prostaglandyn.

Probenecyd może zmniejszać skuteczność torasemidu przez hamowanie wydzielania kanalikowego.

Torasemid hamuje wydalanie salicylanów przez nerki, zwiększając ryzyko ich działania toksycznego u pacjentów otrzymujących duże dawki salicylanów.

Nie badano jednoczesnego podawania torasemidu i kolestyraminy u ludzi, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kolestyraminy zmniejsza wchłanianie torasemidu po podaniu doustnym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### ***Ciąża***

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania torasemidu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Do czasu uzyskania dodatkowych danych, torasemid można podawać podczas ciąży tylko wtedy, gdy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Należy stosować możliwie najmniejszą dawkę.

##### ***Karmienie piersią***

Nie wiadomo, czy torasemid przenika do mleka ludzkiego. Dlatego stosowanie torasemidu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

##### ***Płodność***

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nawet w przypadku stosowania zalecanej dawki, torasemid może zaburzać zdolność do reakcji i wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjentów otrzymujących torasemid należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli występują u nich zawroty głowy lub podobne objawy. Dotyczy to zwłaszcza początku leczenia, zwiększania dawki, zmiany produktu leczniczego na inny lub jednoczesnego spożycia alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej wymieniono zgłoszone działania niepożądane, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Małopłytkowość, zmniejszenie liczby erytrocytów, leukopenia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zmniejszenie apetytu, zasadowica metaboliczna, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej zależne od dawki i czasu trwania leczenia, zwłaszcza, np. hipowolemia, hipokaliemia i (lub) hiponatremia; hipokaliemia w przypadku stosowania diety z małą ilością potasu, wymiotów, biegunki, nadużywania leków przeczyszczających oraz u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (zwłaszcza na początku leczenia)	Parestezja	
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Szumy uszne, głuchota
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Powikłania zakrzepowozatorowe, dezorientacja, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia w sercu i ośrodkowym układzie nerwowym (w tym niedokrwienie serca i mózgu) wskutek zagęszczenia krwi, mogące prowadzić m.in. do zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, ostrego zawału serca lub omdleń.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból żołądka, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie (zwłaszcza na początku leczenia)	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Reakcje alergiczne (np. świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło), ciężkie reakcje skórne

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbęd często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Kurcze mięśni (zwłaszcza na początku leczenia)		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		U pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu (np. z powodu rozrostu gruczołu krokowego) zwiększone wytwarzanie moczu może prowadzić do zastoju moczu i nadmiernego rozciągnięcia pęcherza moczowego	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Uczucie zmęczenia, osłabienie (szczególnie na początku leczenia)		
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi; zwiększenie stężenia tłuszczów (triglicerydów, cholesterolu) we krwi; zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (GGTP, gamma-glutamylotranspeptydazy) we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi	

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania torasemidu u ludzi, ale można oczekiwać, że objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania będą odpowiadały nasilonemu działaniu farmakologicznemu: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie, hiponatremia, hipokaliemia, zasadowica hipochloremiczna i hemokoncentracja.

Leczenie przedawkowania powinno polegać na uzupełnieniu płynów i elektrolitów.

Torasemid nie podlega dializie, dlatego hemodializa nie przyspiesza jego eliminacji.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy,  
Kod ATC: C03CA04

#### Mechanizm działania

Badania z zastosowaniem mikronakłuc prowadzone na zwierzętach wykazały, że torasemid działa wewnątrz światła ramienia wstępującego pętli Henlego, gdzie blokuje transporter  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ . Kliniczne badania farmakologiczne potwierdziły to miejsce działania u ludzi i nie wykazały żadnych działań w innych odcinkach nefronu. W związku z tym, działanie moczopędne jest mocniej powiązane ze współczynnikiem wydalania związku z moczem niż ze stężeniem we krwi.

Torasemid zwiększa wydalanie sodu, chlorków i wody z moczem, bez istotnej zmiany współczynnika przesączania kłębuszkowego, nerkowego przepływu osocza lub równowagi kwasowo-zasadowej.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą z udziałem 442 pacjentów (219 leczonych torasemidem w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 223 leczonych torasemidem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym wykazało *non-inferiority* dla zmniejszenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego pomiędzy torasemidem o przedłużonym uwalnianiu i torasemidem o natychmiastowym uwalnianiu (populacja PP-LOCF, -0,61 (-1,91 do 0,69)), po 3 miesiącach leczenia. Analiza wrażliwości w innych populacjach (PP, FAS-LOCF i FAS) potwierdziła *non-inferiority*. Wyniki zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego i parcia na mocz również były podobne. Po zakończeniu leczenia, odsetek pacjentów, u których kontrolowano objawy, był istotnie większy w przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu (populacja FAS: 61,86% wobec 50,24%,  $p = 0,020$ ). Profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie pomiędzy leczonymi grupami. Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem badanych leków.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych różnic dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w młodym i podeszłym wieku, w grupie wszystkich pacjentów leczonych torasemidem.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Torasemid w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewnia stopniowe uwalnianie substancji czynnej, zmniejszając wahania stężenia leku we krwi, które występują w przypadku stosowania postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

#### Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu dawki, względna biodostępność torasemidu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, wynosi około 102%. Substancja czynna wchłaniana jest z ograniczonym metabolizmem pierwszego przejścia, a maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{\max}$ ) osiągnięte zostaje w czasie półtorej godziny po podaniu doustnym. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu zmniejsza  $C_{\max}$  o 21%, a ogólną biodostępność (AUC) o 11%, jednak pomimo takiego zmniejszenia, wpływ pokarmu na ilość wchłanianego leku uważa się za nieistotny. Wchłanianie nie ulega zmianie w przypadku niewydolności nerek lub wątroby.

#### Dystrybucja

Torasemid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%).

Objętość dystrybucji torasemidu wynosi od 12 do 15 litrów u zdrowych dorosłych, u pacjentów łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności lub u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. U pacjentów z marskością wątroby objętość dystrybucji zwiększa się niemal dwukrotnie.

### Metabolizm

Głównym metabolitem u ludzi jest pochodna kwasu karboksylowego, która nie jest czynna biologicznie. Dwa z mniej istotnych metabolitów posiadają pewne działanie moczopędne, jednak ze względów praktycznych, działanie związku kończy się na metabolizmie.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji torasemidu u zdrowych osób wynosi około 4 godziny. Torasemid jest usuwany z krążenia zarówno przez metabolizm w wątrobie (około 80% całkowitego klirensu) jak i z moczem (około 20% całkowitego klirensu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek).

Biorąc pod uwagę, że torasemid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%), ilość leku docierająca do moczu w kanalikach nerkowych w drodze przesączania kłębuszkowego jest niewielka. Większość klirensu nerkowego torasemidu zachodzi przez aktywne wydzielanie związku w kanalikach bliższych do moczu w kanalikach.

U pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca występuje zmniejszenie klirensu wątrobowego i nerkowego, prawdopodobnie ze względu na, odpowiednio, zastój krwi w wątrobie oraz zmniejszenie przepływu osocza w nerkach. Całkowity klirens torasemidu wynosi około 50% klirensu obserwowanego u osób zdrowych, a okres półtrwania w osoczu i AUC są odpowiednio zwiększone. Ze względu na mniejszy klirens nerkowy, mniejsza część podanej dawki jest uwalniana do światła kanaliku nerkowego, gdzie znajduje się miejsce działania, dlatego dla podanej dawki, wydalanie sodu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest mniejsze niż w przypadku osób zdrowych.

U pacjentów z niewydolnością nerek, klirens nerkowy torasemidu jest znacznie zmniejszony, natomiast całkowity klirens osocza nie zostaje w sposób znaczący zmieniony. Mniejsza część podanej dawki jest uwalniana do światła kanalika nerkowego, gdzie znajduje się miejsce działania, a działanie natriuretyczne jest osłabione. Działanie moczopędne w przypadku niewydolności nerek może być nadal uzyskane w przypadku zastosowania większych dawek. Całkowity klirens osoczowy oraz okres półtrwania w fazie eliminacji torasemidu pozostają prawidłowe w przypadku zaburzeń czynności nerek, ponieważ eliminacja z udziałem metabolizmu wątrobowego pozostaje niezmienną.

U pacjentów z marskością wątroby objętość dystrybucji, okres półtrwania w osoczu oraz klirens nerkowy są zwiększone, ale całkowity klirens pozostaje niezmienną.

Profil farmakokinetyczny torasemidu u pacjentów w podeszłym wieku jest podobny do profilu u pacjentów młodych, z wyjątkiem zmniejszenia klirensu nerkowego związanego z zaburzeniami czynności nerek związanymi z wiekiem. Jednak całkowity klirens osoczowy oraz okres półtrwania w fazie eliminacji pozostają nadal niezmienną.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie zaobserwowano ogólnego zwiększenia częstości występowania nowotworów wskutek podawania torasemidu szczurom i myszom w dawkach do 9 mg/kg mc./dobę (szczury) i 32 mg/kg mc./dobę (myszy) przez całe ich życie. Biorąc pod uwagę masę ciała, dawki te są od 27 do 96 razy większe niż dawka 20 mg stosowana u ludzi, a uwzględniając powierzchnię ciała, dawki te są od 5 do 8 razy większe.

W badaniu prowadzonym na szczurach, w grupie stosującej dużą dawkę, zaobserwowano uszkodzenie kanalików nerkowych, zapalenie śródmiąższowe oraz statystycznie istotne zwiększenie liczby nowotworów (rak nerki) i gruczolaków nerek. Niemniej jednak, występowanie nowotworów w tej grupie nie było dużo częstsze niż w przypadku występowania obserwowanego w danych



historycznych. Podobne objawy przewlekłego nienowotworowego uszkodzenia nerek zgłaszano w badaniach prowadzonych na zwierzętach z zastosowaniem dużych dawek innych leków moczopędnych, takich jak furosemid i hydrochlorotiazyd.

Nie wykryto działania mutagennego w żadnym z kilku badań *in vivo* i *in vitro* z zastosowaniem torasemidu i jego głównego metabolitu u ludzi. Przeprowadzone badania obejmują test Ames z wykorzystaniem bakterii (z aktywacją metaboliczną lub bez), testy aberracji chromosomowych oraz wymiany chromatyd siostrzanych z wykorzystaniem limfocytów ludzkich, testy w kierunku różnych nieprawidłowości jądra komórek szpiku u chomików i myszy, testy nieplanowanej syntezy DNA u myszy i szczurów oraz inne testy.

Nie wykazano wpływu torasemidu na aktywność reprodukcyjną u samców i samic szczurów, otrzymujących dawki do 25 mg/kg mc./dobę (75-krotność dawki 20 mg podawanej ludziom, w przeliczeniu na masę ciała; 13-krotność tej dawki, w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

Nie zaobserwowano toksyczności dla płodu ani działania teratogennego u szczurów, którym podawano dawki do 5 mg/kg mc./dobę torasemidu (w przeliczeniu na masę ciała, odpowiednik 15-krotności dawki 20 mg na dobę stosowanej u ludzi; w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>, 10-krotność tej dawki), ani u królików, którym podawano 1,6 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/kg mc. 5-krotność dawki 20 mg na dobę podawanej ludziom; w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>, 1,7-krotność tej dawki). Wykazano toksyczność dla płodu i dla matki (zmniejszenie średniej masy ciała, zwiększenie częstości resorpcji płodów oraz opóźnienie kostnienia szkieletu u płodu) u królików i szczurów, którym podawano dawki 4-krotnie (króliki) i 5-krotnie (szczury) większe. Nie zaobserwowano wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Guaru galaktomannan  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Laktoza jednowodna

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są pakowane w blistry Aluminium/PVC/PVDC.

Ivisemid SR, 5 mg: opakowania po 15 i 30 tabletek.

Ivisemid SR, 10 mg: opakowania po 15 i 30 tabletek.

**6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BIOTON S.A.  
ul. Starościńska 5  
02-516 Warszawa  
Polska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ivisemid SR, 5 mg:  
Ivisemid SR, 10 mg:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**