

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Torasemide Sandoz 5 mg comprimés
Torasemide Sandoz 10 mg comprimés
Torasemide Sandoz 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés de 5 mg :

Chaque comprimé contient 5 mg de torasémide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 38 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Comprimés de 10 mg :

Chaque comprimé contient 10 mg de torasémide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 76 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Comprimés de 20 mg :

Chaque comprimé contient 20 mg de torasémide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 152 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés de 5 mg :

Comprimé rond, blanc à blanc cassé, avec barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 10 mg :

Comprimé rond, blanc à blanc cassé, avec barre de cassure en croix.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 20 mg :

Comprimé rond, blanc à blanc cassé, avec barre de cassure en croix.

Le comprimé peut être divisé en dose égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Toraseמידe Sandoz 5 mg comprimés

- Hypertension artérielle essentielle
- Œdème dû à une insuffisance cardiaque congestive ; œdème hépatique, pulmonaire ou rénal

Toraseמידe Sandoz 10 mg comprimés

- Œdème dû à une insuffisance cardiaque congestive ; œdème hépatique, pulmonaire ou rénal

Toraseמידe Sandoz 20 mg comprimés

- Œdème dû à une insuffisance cardiaque congestive ; œdème hépatique, pulmonaire ou rénal

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

La dose recommandée est de 2,5 mg par jour, de préférence à l'heure du petit déjeuner. Ne pas augmenter la dose moins de 2 mois après l'instauration de traitement. La dose maximale est de 5 mg par jour, en une prise.

Traitement des œdèmes

La dose recommandée est de 5 mg per os une fois par jour. Il s'agit de la dose d'entretien habituelle. Si nécessaire, la dose peut être augmentée par paliers jusqu'à 20 mg par jour en une prise. Dans des cas isolés, une dose de torasémide allant jusqu'à 40 mg par jour a été administrée.

Personnes âgées

Les recommandations de dose ne sont pas différentes chez la personne âgée. Les études comparatives entre patients âgés et patients plus jeunes sont toutefois insuffisantes.

Population pédiatrique

On n'a pas d'expérience du torasémide chez les enfants et adolescents âgés moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Les informations concernant l'ajustement de la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sont limitées. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique en raison de l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris le matin, sans être mâchés, avec une petite quantité de liquide.

Le torasémide est habituellement donné à long terme ou jusqu'à disparition de l'œdème.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux sulphonylurées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale avec anurie
- Coma hépatique (jusqu'à l'amélioration de cet état)
- Hypotension

- Allaitement
- Hypovolémie
- Hyponatrémie
- Hypokaliémie
- Troubles mictionnels sévères (par ex. en raison d'une hyperplasie de la prostate)
- Goutte
- Arythmies cardiaques (par ex. bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire du deuxième ou troisième degré)
- Traitement concomitant avec des aminoglycosides ou des céphalosporines
- Insuffisance rénale secondaire à une néphrotoxicité

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient de corriger toute hypokaliémie, hyponatrémie ou hypovolémie avant d'instaurer le traitement.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes de perte d'électrolyte ou d'hémoconcentration, en particulier au début du traitement et chez les patients âgés.

Lors de traitement prolongé avec du torasémide, une surveillance régulière du bilan électrolytique, particulièrement du potassium sérique (en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par glycosides digitaliques, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes ou laxatifs), du glucose, de l'acide urique, de la créatinine et des lipides sanguins ainsi que des cellules sanguines (globules rouges et blancs et plaquettes), est recommandée.

Il est recommandé d'instaurer un suivi étroit des patients sujets à l'hyperuricémie et à la goutte. Le métabolisme glucidique doit être contrôlé en cas de diabète sucré latent ou manifeste.

En raison d'une expérience insuffisante avec le traitement par torasémide, celui-ci ne sera pas utilisé en cas de :

- Modifications pathologiques de l'équilibre acido-basique
- Traitement simultané par lithium
- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans
- Modifications pathologiques de la numération sanguine (par ex. thrombocytopénie ou anémie chez des patients sans insuffisance rénale)

Les troubles mictionnels doivent être corrigés avant de débiter un traitement par torasémide.

Chez les patients présentant des arythmies, l'administration de diurétiques de l'anse peut potentiellement engager le pronostic vital en raison de modifications électrolytiques (potassium, sodium, calcium et magnésium). Il convient d'effectuer un contrôle régulier des électrolytes.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il convient de tenir compte des interactions médicamenteuses suivantes :

Le torasémide peut réduire l'effet des médicaments antidiabétiques.

Un traitement concomitant par cholestyramine peut réduire l'absorption et donc l'efficacité du torasémide administré par voie orale.

Le torasémide peut influencer (amplifier ou atténuer) l'action des myorelaxants de type curare et celle de la théophylline. La surveillance des taux sériques de théophylline est recommandée.

En cas d'utilisation concomitante du torasémide et de lithium, les concentrations sériques et donc les effets et événements indésirables du lithium peuvent augmenter.

Le torasémide peut réduire les effets vasoconstricteurs des catécholamines (par ex. adrénaline, noradrénaline).

Le torasémide est un substrat des cytochromes P450 CYP2C8 et CYP2C9. Il peut exister une interaction entre les ligands pour la même enzyme. Par conséquent, l'administration concomitante de médicaments qui sont également catalysés par ces isoformes du cytochrome doit être étroitement surveillée afin d'éviter des taux sériques indésirables de ces médicaments. Cette interaction a été démontrée pour les dérivés de la coumarine. L'éventualité d'une interaction médicamenteuse peut être critique pour les substances à index thérapeutique étroit.

En cas d'utilisation simultanée avec un glucoside cardiotonique, un déficit en potassium et/ou magnésium peut augmenter la sensibilité du muscle cardiaque à ce type de médicament. L'effet kaliurétique des minéralo- et glucocorticoïdes, ainsi que des laxatifs, peut être accru.

L'effet d'antihypertenseurs, en particulier des IECA, donnés simultanément est susceptible d'être potentialisé.

Un traitement séquentiel ou combiné par un IECA, de même que l'instauration d'un nouveau traitement par association fixe comprenant un IECA, peuvent provoquer une hypotension sévère. Ce risque peut être minimisé en diminuant la dose initiale de l'IECA et/ou en diminuant la dose voire en interrompant temporairement la prise de torasémide 2 ou 3 jours avant l'instauration d'un traitement par IECA.

Le torasémide, particulièrement à doses élevées, peut potentialiser les effets néphrotoxiques et ototoxiques des antibiotiques aminosides, la toxicité des composés de platine et les effets néphrotoxiques des céphalosporines.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (par ex. indométacine) peuvent diminuer l'effet diurétique et hypotenseur du torasémide, peut-être via une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le probénécide peut diminuer l'efficacité du torasémide en inhibant la sécrétion tubulaire.

Le torasémide inhibe l'excrétion rénale des salicylés, augmentant ainsi le risque de toxicité des salicylés chez les patients prenant des doses élevées de salicylés. De plus, le risque de crises de goutte récurrentes est accru chez les patients qui prennent des salicylés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques concernant les effets du torasémide sur l'embryon et le fœtus sont insuffisantes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Dans les études effectuées chez l'animal, le torasémide passait la barrière placentaire (voir rubrique 5.3).

Il existe également un risque de thrombocytopénie néonatale.

Jusqu'à ce qu'une plus ample expérience soit disponible, l'utilisation de torasémide pendant la grossesse ne peut strictement être envisagée que dans le respect de l'indication. La plus petite dose possible sera utilisée.

Les diurétiques ne conviennent pas pour le traitement de routine de l'hypertension et des œdèmes pendant la grossesse, car ils peuvent altérer la perfusion placentaire et donc la croissance intra-utérine. Si, en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale, le torasémide doit être administré à une femme enceinte, les électrolytes et l'hématocrite, ainsi que la croissance fœtale, doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

Il n'existe pas d'information suffisante permettant de savoir si le torasémide passe dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/enfant ne peut être exclu. Les diurétiques de l'anse peuvent réduire la production de lait. Par conséquent, le torasémide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le torasémide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

On n'a pas vu d'effets sur la fertilité dans les données précliniques (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Même s'il est utilisé comme prévu, le torasémide peut altérer la réactivité à un point tel que l'aptitude à conduire, à utiliser des machines ou à travailler dans des situations potentiellement dangereuses est diminuée. Cela s'applique en particulier, en début de traitement, lors d'une augmentation de la dose, d'un changement de médicament, de l'instauration d'un nouveau médicament ou en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant un traitement par torasémide selon la fréquence suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($\leq 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de système d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Très rare | Fréquence indéterminée |
|--|--|---------------------|--|-------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Thrombocytopénie, érythropénie, leucopénie | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Augmentation de l'alcalose métabolique ; troubles du bilan hydro-électrolytique en fonction de la dose et de la durée du traitement, en particulier, par ex., hypovolémie, hypokaliémie et/ou hyponatrémie; hypokaliémie en cas de régime concomitant pauvre | | | |

| | | | | |
|---|--|--------------|--|-------------------------------|
| | en potassium, en cas de vomissements, de diarrhée, après une utilisation excessive de laxatifs, ainsi que chez les patients présentant une dysfonction hépatique chronique | | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées, vertige | Paresthésies | | Confusion, ischémie cérébrale |
| Affections oculaires | | | Altération visuelle | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Bourdonnements d'oreilles, perte d'audition | |
| Affections cardiaques | | | Hypotension ainsi que troubles de la circulation cardiaque (notamment ischémie du cœur) en raison d'une hémococoncentration ; cela peut mener, par ex., à des arythmies, un angor, un infarctus du myocarde aigu ou des syncopes | |
| Affections vasculaires | | | Complications thromboemboliques dues à une hémococoncentration | |
| Affections gastro-intestinales | Inappétence, douleur gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation (en particulier en début de traitement) | Bouche sèche | Pancréatite | |
| Affections du système immunitaire | | | Réactions allergiques (par ex. prurit, exanthème, photosensibilité), réactions cutanées sévères (par ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) | |
| Affections | Augmentation de la | | | |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| hépatobiliaires | concentration de certaines enzymes hépatiques (gamma-GT) dans le sang | | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Spasmes musculaires (en particulier en début de traitement) | | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Augmentation des concentrations de créatinine et d'urée dans le sang ; chez les patients dont la miction est altérée (par ex., en raison d'une hyperplasie prostatique), une augmentation de la production d'urine peut entraîner une rétention urinaire et une surexpansion de la vessie | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue, asthénie (en particulier en début de traitement) | | | |
| Investigations | Augmentations de la concentration de l'acide urique et du glucose dans le sang; augmentation des lipides sanguins (triglycérides, cholestérol) | | | |

Déclaration des effets suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Aucun tableau clinique typique d'intoxication n'est décrit. En cas de surdosage, il peut y avoir une diurèse importante avec risque de déperdition hydrique et électrolytique pouvant provoquer somnolence et confusion, hypotension, collapsus circulatoire. Des troubles gastro-intestinaux peuvent apparaître.

Traitement

Aucun antidote spécifique n'est connu. Les symptômes et signes de surdosage s'estompent avec une réduction de dose ou un arrêt du torasémide, ainsi qu'un remplacement concomitant d'eau et d'électrolytes.

Le torasémide n'est pas dialysable ; l'hémodialyse n'accélère pas son élimination.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétiques de l'anse; sulfamides, ordinaires

Code ATC : C03CA04

Effets pharmacodynamiques

Le torasémide est un diurétique de l'anse. Toutefois, à faibles doses, son profil pharmacodynamique s'apparente à celui des thiazides en ce qui concerne l'importance et la durée de la diurèse. A doses plus élevées, le torasémide induit une diurèse vive, de manière dose-dépendante, avec un effet plafond élevé. Le torasémide produit son effet diurétique maximal 2-3 heures après administration orale. Chez des sujets sains recevant des doses allant de 5 à 100 mg, l'augmentation de l'activité diurétique a une relation log-proportionnelle.

Le torasémide induit une levée en douceur des œdèmes et, tout particulièrement, une amélioration des conditions de travail du cœur lors d'insuffisance cardiaque en diminuant la précharge et la postcharge.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le torasémide est absorbé rapidement et quasi complètement, et la concentration sérique maximale est atteinte après une à deux heures. Après administration orale, la biodisponibilité systémique est de 80-90%.

Liaison aux protéines sériques

Plus de 99% du torasémide sont liés aux protéines plasmatiques, tandis que les métabolites M1, M3 et M5 sont liés à respectivement 86%, 95% et 97%.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 16 l (V_z : 16 l).

Biotransformation

Le torasémide est transformé en trois métabolites, M1, M3 et M5 par oxydation, hydroxylation ou hydroxylation de l'anneau successif. Les métabolites hydroxylés ont une activité diurétique. Les métabolites M1 et M3 contribuent à l'effet pharmacodynamique à hauteur de 10% environ, tandis que M5 est inactif.

Elimination

La demi-vie terminale du torasémide et de ses métabolites est de trois à quatre heures chez les sujets sains. La clairance totale du torasémide est de 40 ml/min et la clairance rénale est d'environ 10 ml/min. Quelque 80% de la dose administrée sont excrétés sous forme de torasémide et de ses métabolites au niveau des tubules rénaux - torasémide 24%, M1 12%, M3 3%, M5 41%.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination du torasémide est inchangée mais les demi-vies de ses métabolites M3 et M5 sont allongées. Le torasémide et ses métabolites ne sont pas éliminés de manière significative par hémodialyse ou hémofiltration.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, des augmentations de la concentration plasmatique du torasémide ont été observées, vraisemblablement en raison de la diminution de la métabolisation hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou hépatique, les demi-vies du torasémide et du métabolite M5 sont légèrement allongées mais le risque d'accumulation est faible (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicologie en administration unique, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les modifications observées lors d'études de toxicologie à doses élevées chez le chien et le rat peuvent être attribuées à un effet pharmacodynamique excessif (diurèse). Les modifications observées sont : diminution du poids, élévation de la créatinine et de l'urée et altérations rénales telles que dilation tubulaire et néphrite interstitielle. Toutes les modifications induites par le médicament se sont révélées réversibles.

Toxicologie reproductive : Des études menées chez le rat n'ont décelé aucun effet tératogène mais une toxicité fœtale et maternelle a été observée lors de l'administration de doses élevées chez des lapines et des rates gestantes. Aucun effet sur la fertilité n'a été noté. Le torasémide est transmis au fœtus et provoque des troubles électrolytiques.

Chez la souris, aucune indication d'un potentiel tumorigène n'a été décelée avec le torasémide. Chez le rat, une augmentation statistiquement significative des adénomes et carcinomes rénaux a été observée dans le groupe des femelles ayant reçu des doses élevées. Il semblerait que ceci n'ait aucune pertinence en ce qui concerne l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont présentés sous plaquettes en PVC/COC/PVdC/Alu ou Alu/Alu insérées dans une boîte.

Présentations :

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100, 400 (20 x 20) comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Torasemide Sandoz 5 mg comprimés : BE259813 (plaquette Alu/Alu) en BE259822 (plaquette thermoformée PVC/COC/PVdC/Alu)

Torasemide Sandoz 10 mg comprimés : BE259795 (plaquette Alu/Alu) en BE259804 (plaquette thermoformée PVC/COC/PVdC/Alu)

Torasemide Sandoz 20 mg comprimés : BE259777 (plaquette Alu/Alu) en BE259786 (plaquette thermoformée PVC/COC/PVdC/Alu)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 2 février 2004

Date de dernier renouvellement: 12 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2020