

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Torrem 2,5 mg comprimés

Torrem 10 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le torasémide.

1 comprimé de Torrem 2,5 mg comprimés contient 2,5 mg de torasémide.

1 comprimé de Torrem 10 mg comprimés contient 10 mg de torasémide.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé de 2.5 mg contient 60,5 mg de lactose monohydrate.

Chaque comprimé de 10 mg contient 116 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés, usage oral.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle légère à modérée (tension diastolique variant de 95 à 115 mm Hg).  
Œdèmes d'origine cardiaque, hépatique ou rénale.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Hypertension essentielle :

On commence le traitement avec un comprimé de torasémide de 2,5mg par jour. La dose de maintenance est un comprimé de torasémide de 2,5 mg par jour. L'effet antihypertenseur démarre la première semaine et atteint un maximum après 12 semaines.

Si la réponse est insuffisante après 8 à 12 semaines, porter éventuellement la dose à 5 mg ou combiner Torrem à un autre antihypertenseur. Ne pas dépasser cette posologie.

Œdèmes suite à une cirrhose du foie avec ascite, une insuffisance rénale et syndrome néphrotique :

Une dose de 10 mg suffira dans la majorité des cas. En cas de diurèse insuffisante ou d'œdèmes persistants, augmenter la dose avec précaution jusqu'à 20 mg/jour.

*Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'expérience clinique avec le torasémide chez les enfants en dessous de 16 ans.

### *Personnes âgées*

Les recommandations posologiques ne sont pas différentes chez les personnes âgées.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance rénale est réduite mais la concentration plasmatique totale n'est pas modifiée de façon significative.

### *Insuffisance hépatique*

Comme les demi-vies d'élimination du torasémide et de ses métabolites ne sont que légèrement augmentées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement de la dose n'est requis chez ces patients.

Le torasémide est contre-indiqué chez les patients en coma hépatique (voir rubrique 4.3). Une prudence toute particulière est requise chez les patients souffrant de cirrhose hépatique et d'ascite (voir rubrique 4.4). Il est nécessaire d'être extrêmement prudent lorsqu'on administre le torasémide à des patients ayant des antécédents d'encéphalopathie hépatique.

## **Mode d'administration**

Les comprimés de torasémide sont destinés à une administration par voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide, sans les mâcher. Prendre Torrem de préférence le matin.

## **4.3 Contre-indications**

Torasémide ne doit pas être utilisé en cas de :

- Anurie en cas d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.);
- coma hépatique, jusqu'à la survenue d'une amélioration ou d'une correction de l'affection ; (voir rubrique 4.2)
- Hypersensibilité au torasémide, aux sulfonyles, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ;
- Hypotension ;
- Une hyponatrémie, hypokaliémie ou hypovolémie, avec ou sans hypotension concomitante ;
- Troubles de la miction (p.ex. en cas d'hypertrophie prostatique);
- Goutte, arythmies (telles qu'un bloc sino-auriculaire ou un bloc auriculo-ventriculaire) ;
- Thérapie simultanée avec des aminoglycosides ou céphalosporines ;
- Dysfonctionnement rénal avec endommagement du rein dû à des médicaments.

Ces contre-indications doivent être corrigées avant le traitement.

Par manque d'études cliniques, ne pas administrer Torrem à des enfants de moins de 16 ans.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le torasémide peut induire une diurèse importante entraînant un déficit hydro-électrolytique. Il est donc nécessaire d'exercer une surveillance médicale attentive et d'ajuster les schémas d'administration en fonction des besoins individuels du patient. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier au début du traitement et chez les patients âgés. Des contrôles sanguins réguliers de l'équilibre électrolytique, en particulier de la concentration en potassium, ainsi que des paramètres suivants: glucose, acide urique, créatinine, lipides et constituants corpusculaires du sang, doivent avoir lieu en particulier lors de traitement à long terme par le torasémide.

Chez les patients âgés ou dénutris ou prédisposés à une hypokaliémie par suite d'une affection ou d'une thérapeutique intercurrente (diarrhée, maladie de Conn, prise de digitaliques, abus de laxatifs), suivre la kaliémie et prescrire un régime riche en potassium (légumes, fruits, pommes de terre, viande); administrer éventuellement un supplément potassique (sel de potassium) ou, le cas échéant, un épargnant potassique. Il peut survenir une alcalose hypochlorémique hypokaliémique en cas d'excrétion accrue de chlore et de potassium par les urines. Une déplétion potassique peut précipiter une intoxication médicamenteuse ou un coma hépatique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Plus particulièrement en début de traitement et chez les patients âgés :

- Il convient de surveiller attentivement tout signe de déficit électrolytique ou volumique et d'hémoconcentration.
- Comme avec d'autres diurétiques, tenir compte, en cas d'administration d'une dose élevée, surtout au début du traitement, de l'éventualité d'une diurèse excessive susceptible d'entraîner une chute tensionnelle, une thrombose vasculaire ou un déséquilibre électrolytique.

En cas de syndrome néphrotique, la maladie primaire devrait être traitée en premier lieu.

Une rétention urinaire (p.ex. en cas d'hypertrophie prostatique) doit être corrigée avant ou pendant le traitement par torasémide. Il est nécessaire d'être extrêmement prudent lorsqu'on administre le torasémide à des patients souffrant d'une rétention urinaire sévère. Les patients présentant une occlusion partielle des voies urinaires doivent être étroitement surveillés. Les troubles de la miction seront corrigés avant le début du traitement avec Torrem.

Ne pas associer Torrem à des médicaments néphro- ou ototoxiques en présence d'une lésion rénale. Lors d'une insuffisance rénale, surveiller la clairance de la créatinine ou de l'urée.

Ototoxicité (acouphène et perte de l'ouïe) : éviter des doses élevées et l'administration concomitante d'autres substances ototoxiques.

Chez les patients atteints de troubles hépatiques (cirrhose, ascite), il est recommandé d'instaurer toute diurèse médicamenteuse à l'hôpital. Une diurèse trop rapide chez ces patients peut entraîner un déséquilibre électrolytique sévère ainsi qu'un coma hépatique (voir rubrique 4.3). Il est nécessaire d'être extrêmement prudent lorsqu'on administre le torasémide à des patients ayant des antécédents d'encéphalopathie hépatique. (voir rubrique 4.2) L'utilisation concomitante d'un antagoniste de l'aldostérone ou d'un

médicament d'épargne potassique est recommandée afin d'éviter une hypokaliémie et une alcalose métabolique.

Le torasémide pourrait induire une hypokaliémie engendrant des effets importants sur les cellules musculaires cardiaques, squelettiques et intestinales. En particulier, il existe un risque majeur d'arythmies, tant auriculaires que ventriculaires. La kaliémie des patients doit donc être étroitement surveillée pendant le traitement par torasémide. Toute hypokaliémie préalable au traitement ou survenant pendant le traitement par torasémide doit être corrigée.

De faibles taux de sodium doivent être corrigés avant ou pendant le traitement par torasémide.

Une hypovolémie doit être corrigée avant ou pendant le traitement par torasémide. Chez les patients présentant une hypovolémie, le torasémide ne doit être administré que dans des cas exceptionnels et sous surveillance étroite.

Les diurétiques de l'anse aggravent une hypotension existante. Lorsqu'un traitement diurétique s'avère nécessaire chez des patients présentant une hypotension et un œdème, l'hypotension doit être corrigée avant ou pendant le traitement par torasémide.

Les patients allergiques aux sulfamides (« médicaments sulfa ») peuvent également présenter une allergie au torasémide.

Lors d'un traitement prolongé, surveiller la glycémie et les lipides à intervalles réguliers. Contrôler plus étroitement le métabolisme glucidique en cas de diabète sucré latent ou manifeste.

Chez les patients prédisposés à de l'hyperuricémie ou atteints de goutte, surveiller l'uricémie. Bien qu'une crise aiguë de goutte n'ait pas été décrite avec Torrem, revoir le traitement et prendre les mesures thérapeutiques appropriées au cas où cet accident devait se présenter.

Une diminution de la calcémie par suite d'un traitement intensif peut exposer à des signes de tétanie (p.ex. paresthésies péri-buccales ou des extrémités).

Etre attentif à une anémie préexistante.

En cas d'association avec d'autres antihypertenseurs, surveiller plus étroitement la tension artérielle.

En cas d'hypersensibilité aux sulfonylurées, interrompre le traitement.

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**

Au cours du traitement, il n'est pas indiqué d'administrer simultanément un autre diurétique (diurétique de l'anse de Henlé ou thiazide).

Tenir compte de la possibilité des interactions suivantes :

- Les interactions du torasémide et du furosémide s'expliquent par leur effet sur l'équilibre hydro-électrolytique et sont similaires à ceux de l'hydrochlorothiazide. Une hypokaliémie provoquée par des diurétiques peut potentialiser la toxicité des glycosides du groupe de la digitale et peut également augmenter le risque d'arythmies avec des médicaments induisant un syndrome de prolongation de l'intervalle QT, tels l'astémizole, la terfénaire, l'halofantrine, le pimozide et le sotalol.
- Augmentation de l'effet hypotenseur d'agents antihypertenseurs.
- L'association de diurétiques de l'anse avec des IECA ou des antagonistes de l'AT2 peut induire une hypotension sévère. Le risque d'insuffisance rénale induite par les IECA peut augmenter. Il est recommandé d'arrêter Torrem deux à trois jours avant le début du traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'en diminuer sa dose.
- Apparition ou accentuation d'une hypokaliémie suite à l'administration simultanée de substances hypokaliémiantes (minéralo- et glucocorticoïdes et laxatifs).
- Atténuation de l'action diurétique et hypotensive de Torrem par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (par ex. indométhacine) et probénécide surtout chez des patients sous régime pauvre en sodium; Les diurétiques peuvent augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë induite par les AINS.
- La toxicité des salicylés peut être augmentée chez les patients qui en reçoivent de fortes doses. De plus, le risque de crises de goutte récurrentes est plus élevé chez les patients sous salicylés.
- Le torasémide est un substrat des isoenzymes CYP2C8 et CYP2C9 du cytochrome P450. Une interaction mutuelle entre les ligands de la même enzyme pourrait survenir. Tout traitement concomitant par des médicaments également métabolisés par ces isoenzymes du cytochrome doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'éviter l'atteinte de taux plasmatiques non souhaitables de ces médicaments. Cette interaction a été établie pour les dérivés coumariniques. L'existence d'une interaction médicament-médicament peut être d'une importance cruciale pour les médicaments ayant un index thérapeutique étroit.
- Diminution de l'action des antidiabétiques.
- Diminution de la biodisponibilité et de l'effet de Torrem par le colestyramine et le colestipol.
- Potentialisation de la néphro- et de l'otoxicité des aminoglycosides (ex. kanamycine, gentamicine, tobramycine), des dérivés du cisplatine utilisés comme cytostatique et des céphalosporines, surtout à fortes doses. Une prudence s'impose lors d'une utilisation concomitante.
- Potentialisation des effets cardio- et neurotoxiques du lithium dus à une diminution de l'excrétion et une augmentation des taux plasmatiques de cet élément.
- L'effet de certains myorelaxants ainsi que le taux plasmatique de théophylline peuvent être influencés (une augmentation ou une diminution est possible). Le suivi des taux plasmatiques de théophylline est recommandé.
- Diminution de l'action de la noradrénaline (norépinéphrine) ou de l'adrénaline (épinéphrine).

### **Influence du torasémide sur les paramètres de laboratoire :**

- *Potassium*: Après administration de 2,50 et 5 mg de torasémide pendant 12 à 24 semaines, la réduction moyenne de la concentration sérique se situait entre 0,20 et 0,30 mM/l. La réduction maximale moyenne après administration de 10 mg de torasémide pendant une période de six semaines était de 0,39 mM/l et après administration de 40 mg de torasémide, elle était de 0,42 mM/l (voir rubrique 4.4).
- *Magnésium/calcium*: Au cours d'un traitement aigu et à long terme par le torasémide, les concentrations sériques en magnésium et en calcium sont demeurées stables, cela indépendamment de la posologie et de l'indication.
- *Urée, créatinine et acide urique sériques*: Un traitement au torasémide est dépourvu d'effet significatif sur les concentrations sériques en urée et en créatinine. Lors des études cliniques à long terme (jusqu'à 48 semaines) portant sur le torasémide avec pour indications de l'hypertension et une insuffisance cardiaque, on a pu observer une augmentation légère et le plus souvent transitoire du taux d'acide urique.
- *Glucose*: Lors des études cliniques à long terme chez des patients diabétiques, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun n'étaient pas significativement modifiées par rapport à la situation initiale.

*Lipides sériques*: Aucune modification du métabolisme des lipides (cholestérol total, HDL et LDL et triglycérides) n'a été observée lors des études cliniques à long terme couvrant un intervalle posologique de 2,5 à 20 mg de torasémide pour le traitement chronique de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du torasémide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Torrem n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

#### **Lactation**

On ne sait pas si le torasémide et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les diurétiques de l'anse peuvent induire une suppression de la lactation.

Torrem ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### **Fertilité**

On ne sait pas si le torasémide affecte la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité.

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

Même lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées, le torasémide est susceptible d'affecter la capacité de réaction et d'interférer avec l'aptitude à conduire et à utiliser des machines; il convient de tenir plus particulièrement compte de ce point en cas de consommation simultanée d'alcool.

#### 4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- *Très fréquents* (affectant plus de 1 utilisateur sur 10)
- *Fréquents* (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100)
- *Peu fréquents* (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1.000)
- *Rares* (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)
- *Très rares* (affectent moins de 1 utilisateur sur 10 000)
- *Fréquence indéterminée* (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique :**

*Très rare* : une diminution des éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes). Suite à l'hémoconcentration, de l'hypotension, de la confusion mentale, des complications thromboemboliques et de l'ischémie cardiaque ou cérébrale conduisant par exemple à des perturbations du rythme, de l'angine de poitrine, un infarctus du myocarde aigu ou des syncopes peuvent se produire.

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

*Peu fréquent* : aggravation d'une alcalose métabolique, baisse de la kaliémie, favorisée par l'administration d'un régime pauvre en potassium ou de laxatifs, ou par de la diarrhée ou des vomissements ou encore par des désordres chroniques de la fonction hépatique.

Tenir compte de la possibilité d'une baisse de la natrémie, de la magnésémie, de la kaliémie ou de la chlorémie, spécialement en cas de réduction marquée des apports de sel. Un trouble de l'équilibre des électrolytes pourra se traduire par des crampes musculaires au niveau des mollets, une sensation de faiblesse, des vertiges ou des maux de tête survenant le plus souvent au début du traitement. Ces effets indésirables, auxquels les patients âgés sont plus particulièrement sensibles, dépendent de la dose et de la durée du traitement et disparaissent en général en adaptant la dose aux besoins individuels.

##### **Affections du système nerveux :**

*Peu fréquent* : maux de tête, vertiges et somnolence, spécialement au début du traitement,.

*Rare* : paresthésie des membres.

*Fréquence indéterminée* : ischémie cérébrale, état de confusion.

##### **Affections oculaires :**

*Très rare* : troubles de la vision.

##### **Affections de l'oreille et du labyrinthe :**

*Très rare* : acouphène et perte de l'ouïe.

### **Affections cardiaques**

*Fréquence indéterminée* : infarctus aigu du myocarde, ischémie cardiaque, angine de poitrine, syncope, hypotension.

### **Affections vasculaires**

*Fréquence indéterminée* : embolie.

### **Affections gastro-intestinales :**

*Fréquent* : troubles gastro-intestinaux tels que perte de l'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, constipation ou douleur gastrique, principalement au début du traitement.

*Rare* : sécheresse de la bouche.

*Très rare* : pancréatite.

### **Affections hépatobiliaires :**

*Peu fréquent* : Augmentation des enzymes hépatiques (par ex. gamma-GT).

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

*Très rare*: réactions allergiques (prurit, exanthème), photosensibilisation.

*Fréquence indéterminée* : réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

*Peu fréquent* : des crampes musculaires, spécialement au début du traitement.

### **Affections du rein et des voies urinaires :**

*Peu fréquent* : De la rétention urinaire et une distension de la vessie dues à l'augmentation de la production d'urine peuvent se produire chez les patients présentant des obstructions urinaires telles qu'une hypertrophie prostatique.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

*Peu fréquent* : sensation de faiblesse, spécialement au début du traitement.

### **Investigations :**

*Peu fréquent* : augmentation de l'uricémie, élévation de la glycémie ou modification du métabolisme lipidique (triglycérides, cholestérol).

L'aggravation d'une insuffisance hépatique existante ainsi qu'une cholestase avec ictère peuvent se produire.

*Rare* : augmentation de la créatinine et de l'urée. L'aggravation d'une insuffisance rénale existante peut se produire.

### Déclaration des effets indésirables 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 :

### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance  
Boîte postale 97  
1000 Bruxelles  
Madou  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

**Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### Signes et surdosage

Les signes et symptômes de surdosage sont ceux associés à un effet pharmacologique excessif: une diurèse prononcée, déshydratation, hypovolémie, hypotension, hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hémococoncentration. Le traitement en cas de surdosage consistera en une compensation de la perte liquidienne et électrolytique.

### Traitement de l'intoxication

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il n'y a pas de données disponibles en faveur d'interventions physiologiques (par exemple des interventions visant à modifier le pH urinaire) éventuellement susceptibles d'accélérer l'élimination du torasémide et de ses métabolites. Le torasémide n'est pas dialysable, aussi l'hémodialyse n'accélérera pas son élimination. Traiter les autres manifestations cliniques éventuelles. Prêter une attention particulière à l'apparition de complications chez des patients affaiblis ou ayant une pathologie cardiaque et spécialement chez ceux prenant des digitaliques.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Diurétique de l'anse.  
Code ATC : C03CA04

En tant que salidiurétique, le torasémide agit en inhibant la réabsorption rénale de sodium et de chlorure au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé.

Après administration orale, la diurèse débute dès la 1ère heure avec une activité maximale dans un délai de 2 à 3 heures. L'effet peut persister jusqu'à 12 heures.

Chez les personnes en bonne santé, une augmentation de la dose aboutit à une augmentation linéaire de l'excrétion d'urine correspondant au logarithme de la dose (activité au niveau de la branche ascendante de l'anse) dans l'intervalle posologique de 5 à 100 mg.

Une augmentation de la diurèse peut également apparaître lorsque d'autres diurétiques n'agissent plus, par exemple en présence de troubles de la fonction rénale.

Lors d'insuffisance rénale, les acides organiques endogènes entrent en compétition avec les diurétiques de l'anse pour le mécanisme de sécrétion d'acides au niveau des tubules proximaux. Par conséquent, la dose de torasémide doit être augmentée de manière adéquate pour parvenir à une quantité efficace de médicaments au site d'action.

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.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère ou au stade terminal, on constate, en plus de la levée des œdèmes et de la maintenance d'une diurèse résiduelle, une réduction de la tension artérielle.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, le torasémide est rapidement absorbé. Les concentrations sériques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures. Sa biodisponibilité orale est de l'ordre de 80-90 %.

### Distribution

Plus de 99% du torasémide est lié aux protéines plasmatiques; ses métabolites M1, M3 et M5 sont liés à raison de 86%, 95% et 97% respectivement. Son volume de distribution atteint environ 16 l.

**Biotransformation** Chez l'être humain, le torasémide est métabolisé en deux métabolites actifs (M1 et M3) et un métabolite inactif (M5). Des métabolites supplémentaires (M2 et M4) ont été identifiés lors des expériences sur animaux mais non chez l'être humain.

Les métabolites M1 et M5 sont produits par oxydation progressive. L'hydroxylation du groupe méthyle de l'anneau phényle donne naissance au métabolite M1, lequel est ensuite oxydé en l'acide carboxylique correspondant, M5. Le métabolite M3 est formé par hydroxylation de l'anneau.

Le torasémide et ses métabolites se caractérisent par une cinétique linéaire en fonction de la dose, c'est-à-dire que la concentration sérique maximale et la surface sous la courbe de concentration sérique augmentent proportionnellement à la dose.

### Élimination

La demi-vie terminale du torasémide et de ses métabolites est de 3 à 4 heures chez les personnes en bonne santé. La clairance totale du torasémide est de 40 ml/min et sa clairance rénale est de l'ordre de 10 ml/min.

Le torasémide est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion rénale du médicament non modifié et de ses métabolites.

Environ 80% de la dose administrée sont excrétés sous forme de torasémide et de ses métabolites dans les tubules rénaux, avec les pourcentages moyens de distribution suivants: torasémide environ 24%, métabolite M1 environ 12%, métabolite M3 environ 3%, métabolite M5 environ 41%.

Le principal métabolite, M5, est dépourvu d'activité diurétique. Environ 10% de l'activité du torasémide est attribuable aux métabolites actifs M1 et M3.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et de troubles de la fonction hépatique, les demi-vies d'élimination du torasémide et de son métabolite M5 ne sont que légèrement augmentées par rapport à celles observées chez des volontaires en bonne santé. Les quantités de torasémide et de ses métabolites excrétées dans les urines sont similaires à celles mesurées chez les personnes en bonne santé: on ne doit par conséquent pas s'attendre à une accumulation.

En dépit de la diminution de l'élimination rénale, la clairance totale et la demi-vie d'élimination du torasémide ne sont pas modifiées lors d'insuffisance rénale; les demi-vies des métabolites M3 et M5 sont prolongées, tandis que la demi-vie de M1 demeure non modifiée. La durée d'activité n'est pas influencée par la sévérité de l'insuffisance rénale. Le torasémide et ses métabolites ne sont pas éliminés par hémodialyse ou hémofiltration.

### **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

L'effet diurétique et natriurétique se manifeste sur 8 à 12 heures après l'administration orale du produit.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune activité mutagène n'a été détectée avec le torasémide ou son principal métabolite humain. Les études de cancérogénèse n'ont pas mis en évidence un possible effet du torasémide sur l'incidence des tumeurs dans les études de cancérogénèse chez le rat et la souris.

Dans les études de toxicité sur la reproduction chez le rat, le torasémide n'a engendré aucun effet indésirable sur les performances reproductrices, le développement embryonnaire/fœtal, le travail ou le développement postnatal.

Le torasémide ne s'est pas révélé tératogène chez le rat mais à des doses induisant une toxicité maternelle chez le rat et le lapin, le torasémide s'est avéré toxique pour l'embryon et le fœtus. Le torasémide a induit une réduction liée à la dose du poids corporel des fœtus et des jeunes et, à une dose de 25 mg/kg, un retard significatif de l'ossification chez les fœtus.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Torrem 2,5 mg comprimés :

lactose monohydrate, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Torrem 10 mg comprimés :

lactose monohydrate, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Torrem 2,5 mg comprimés : 5 ans.

Torrem 10 mg comprimés : 5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à température ambiante (15-25°C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Torrem 2,5 mg comprimés : comprimé cylindrique, blanc à blanc cassé, gravé « T 2.5 ». Boîtes de 28, 50 et 56 comprimés en plaquettes Alu/PVC.

Torrem 10 mg comprimés : comprimé cylindrique, sécable, blanc à blanc cassé, gravé « T 10.0 ». Boîtes de 20 et 50 comprimés en plaquettes Alu/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatrix Healthcare – Terhulpsesteenweg 6A – B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **BE:**

Torrem 2,5 mg comprimés : BE156317

Torrem 10 mg comprimés : BE137977

### **LU:**

Torrem 2,5 mg comprimés: 2003087486

- 0275744 : 1\*28 cpr.

- 0275758 : 1\*56 cpr.

- 0895476 : 1\*50 cpr.

Torrem 10 mg comprimés: 2003087487

- 0268574 : 1\*20 cpr.

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Résumé des caractéristiques du produit

Date de première autorisation : 14/04/1987

Date de renouvellement de l'autorisation : 11/08/2003

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 04/2023.

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 07/2023.