

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Torrem 2,5 mg tabletten

Torrem 10 mg tabletten

## 2. KWALITATEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is torasemide.

1 tablet Torrem 2,5 mg bevat 2,5 mg torasemide.

1 tablet Torrem 10 mg bevat 10 mg torasemide

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet van 2,5 mg bevat 60,5 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet van 10 mg bevat 116 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten, oraal gebruik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Lichte tot matige essentiële arteriële hypertensie (diastolische druk tussen 95 en 115 mm Hg) Cardiale, hepatische of renale oedemen.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Essentiële hypertensie

De behandeling wordt gestart met 1 tablet torasemide van 2,5 mg per dag. De onderhoudsdosis is één tablet torasemide van 2,5 mg per dag. Het antihypertensieve effect begint vanaf de eerste week en bereikt een maximum na 12 weken.

Als er onvoldoende reactie is na 8-12 weken, kan de dosis verhoogd worden tot 5 mg of kan Torrem gecombineerd worden met een ander antihypertensivum. Deze dosering niet overschrijden.

##### Oedemen als gevolg van levercirrose met ascites, nierfalen en nefrotisch syndroom:

Een dosis van 10 mg is in de meeste gevallen voldoende. Indien de diurese ontoereikend is of bij blijvende oedemen, mag men de dosis voorzichtig opdrijven tot 20 mg per dag.

Pediatische patiënten

Er is geen klinische ervaring met torasemide bij kinderen jonger dan 16 jaar.

### Ouderen

Er zijn geen andere aanbevelingen voor de dosering bij ouderen.

### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie neemt de renale klaring af, maar de totale plasmaconcentratie verandert niet significant.

### Leverinsufficiëntie

Gezien de eliminatiehalfwaardetijd van torasemide en zijn metabolieten slechts in geringe mate toeneemt bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie, is er geen aanpassing van de dosering nodig bij deze patiënten.

Torasemide is gecontra-indiceerd bij patiënten in coma hepaticum (zie rubriek 4.3). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met levercirrose en ascites (zie rubriek 4.4). Uiterste voorzichtigheid is geboden als torasemide wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie.

### **Wijze van toediening**

De tabletten van torasemide worden oraal toegediend. De tabletten moeten worden ingeslikt met wat water, zonder kauwen. Torrem moet bij voorkeur 's ochtends worden ingenomen.

### **4.3. Contra-indicaties**

Torasemide mag niet gebruikt worden in geval van:

- Anurie bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 20 ml/min.);
- levercoma, tot de aandoening verbetert of verdwijnt; (zie rubriek 4.2);
- overgevoeligheid voor torasemide, sulfonylurea, de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypotensie
- Hyponatriëmie, hypokaliëmie of hypovolemie met of zonder concomiterende hypotensie
- storingen in de urinelozing (b.v. in geval van prostaathypertrofie)
- Jicht, hartritmestoornissen (zoals sinoatriaal blok of atrioventriculair blok)
- Gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden of cefalosporinen;
- Renale disfunctie met nierschade door geneesmiddelen.

Deze contra-indicaties en moeten behandeld worden vóór het starten van de behandeling.

Bij gebrek aan klinische gegevens mag Torrem niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 16 jaar.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Torasemide kan een sterke diurese opwekken, die een vocht- en elektrolytentekort kan veroorzaken. Een zorgvuldige medische controle is dan ook noodzakelijk en de toedieningsschema's moeten worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt. De patiënten moeten van nabij gevolgd worden, vooral in het begin van de

behandeling en bij oudere patiënten. Vooral tijdens een langetermijnbehandeling met torasemide dient regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd te worden om de elektrolytenwaarden te controleren, vooral van kalium alsook van de volgende parameters: glucose, urinezuur, creatinine, lipiden en de bloedcellen in het bloed.

Bij bejaarde, ondervoede patiënten of personen met verhoogd risico van hypokaliëmie ten gevolge van een bijkomende aandoening of behandeling (diarree, Connsyndroom, digitalismedicatie, misgebruik van laxeremiddelen) moet de kaliëmie gecontroleerd worden en moet een kaliumrijk dieet worden voorgeschreven (groenten, fruit, aardappelen, vlees. Eventueel kan een kaliumsupplementen (kaliumzout) worden toegediend, of in bepaalde gevallen een kaliumsparend diureticum. Bij een verhoogd chloor- en kaliumverlies via de urine kan een hypochloremische hypokaliëmie voorkomen. Kaliumdepletie kan een geneesmiddelenintoxicatie of een coma hepaticum teweegbrengen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Vooraf in het begin van de behandeling en bij oudere patiënten:

- Dienen tekenen van elektrolytentekort en vermindering van het bloedvolume en van hemoconcentratie zorgvuldig te worden gecontroleerd.
- Dient men, zoals bij andere diuretica, bij toediening van een hoge dosis, rekening te houden met de mogelijkheid van een uitgesproken diurese die een hypotensie, vasculaire trombose of een verstoring van de elektrolytenbalans kan teweegbrengen.

In het geval van een nefrotisch syndroom moet in de eerste plaats de primaire ziekte worden behandeld.

Urineretentie (bv. in het geval van prostaathypertrofie), moet gecorrigeerd worden voor of tijdens de behandeling met torasemide. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij toediening van torasemide aan patiënten met ernstige urineretentie. Patiënten met een partiële occlusie van de urinewegen moeten strikt gecontroleerd worden.. Mictiestoornissen dienen gecorrigeerd te worden vooraleer de behandeling met Torrem te starten.

Torrem niet combineren met nefro- of ototoxische geneesmiddelen bij nierletsel. Bij nierinsufficiëntie regelmatig de creatinine- of ureumklaring controleren.

Ototoxiciteit (oorsuizen, gehoorverlies): hoge doseringen en gelijktijdige behandeling met andere ototoxische geneesmiddelen vermijden.

Het wordt aanbevolen bij patiënten met leverstoornissen (cirrose, ascites) elke behandeling met diuretische geneesmiddelen in het ziekenhuis op te starten. Een te snelle diurese bij deze patiënten kan het elektrolytenevenwicht ernstig verstoren en levercoma veroorzaken (zie rubriek 4.3). Uiterste voorzichtigheid is geboden als torasemide wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige toediening van een aldosteron-antagonist of een kaliumsparend geneesmiddel wordt aanbevolen ten einde hypokaliëmie en metabole alkalose te vermijden.

Torasemide kan een hypokaliëmie veroorzaken die belangrijke effecten heeft op de hart-skelet- en darmspiercellen. Er bestaat met name een groot risico op atriale en ventriculaire aritmie. De kaliëmie van de patiënten moet strikt gecontroleerd worden tijdens de

behandeling met torasemide. Elke hypokaliëmie die optreedt voor of tijdens de behandeling met torasemide moet gecorrigeerd worden.

Lage natriumspiegels moeten gecorrigeerd worden voor of tijdens de behandeling met torasemide.

Een hypovolemie moet gecorrigeerd worden voor of tijdens de behandeling met torasemide. Bij patiënten met een hypovolemie mag torasemide alleen in uitzonderlijke gevallen en onder strikt toezicht worden toegediend.

Lisdiuretica verergeren een bestaande hypotensie. Als patiënten met hypotensie en oedeem een behandeling met een diureticum nodig hebben, moet de hypotensie gecorrigeerd worden voor of tijdens de behandeling met torasemide.

Patiënten die allergisch zijn voor sulfamiden kunnen ook een allergie vertonen voor torasemide.

Bij langdurige behandeling glykemie en lipiden regelmatig controleren. Zeer nauwkeurig het glucosemetabolisme controleren in geval van latente of manifeste diabetes.

Bij patiënten met aanleg voor hyperurijemie of met jicht, de uricemie goed nakijken. Hoewel er geen acute jichtcrisis t.g.v. Torrem werd gemeld, moet men de behandeling met Torrem herzien en de passende therapeutische maatregelen nemen indien een dergelijke crisis zich voordoet.

Een daling van het calciumgehalte naar aanleiding van een te intensieve behandeling kan tot tetaniesymptomen leiden (peribuccale paresthesie of paresthesie ter hoogte van de extremiteiten).

Attent zijn op een eventueel vooraf bestaande anemie.

In geval van combinatie met andere antihypertensiva, de bloeddruk nauwkeurig volgen.

Indien overgevoeligheid voor sulfonylurea optreedt, dient men de behandeling te stoppen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Tijdens de behandeling is gelijktijdige toediening van een diureticum (lisdiureticum of thiazide) niet aanbevolen.

Men dient rekening te houden met de kans op de volgende interacties:

- de interacties van torasemide en furosemide zijn te verklaren door hun effect op het vocht- en elektrolytenevenwicht en zijn vergelijkbaar met die van hydrochlorothiazide. Een door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie kan de toxiciteit van digitalisglycosiden

versterken en kan ook het risico op aritmieën doen toenemen met geneesmiddelen die een verlengingssyndroom van het QT-interval veroorzaken zoals astemizol, terfenadine, halofantrine, pimozide en sotalol.

- verhoging van het hypotensieve effect van antihypertensiva.
- Combinatie van lisdiuretica met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten kunnen ernstige hypotensie uitlokken. Het risico op nierinsufficiëntie als gevolg van ACE-remmers kan toenemen. Het is raadzaam 2-3 dagen voor het begin van de behandeling met een ACE-remmer met Torrem te stoppen of de dosis ervan te verminderen.
- optreden of verergering van hypokaliëmie als gevolg van gelijktijdige toediening van farmaca die het serumkaliumgehalte verlagen (mineralocorticoiden, glucocorticoiden en laxemiddelen.)
- verlaging van de vochtafdrijvende en bloeddrukverlagende werking van Torrem bij gebruik van niet steroïdale anti-inflammatoire farmaca (bijv. indomethacine) en probeneciden vooral bij patiënten met een natriumarm dieet; Diuretica kunnen het risico op acute nierinsufficiëntie door NSAID's verhogen.
- een verhoogde toxiciteit van salicylaten kan optreden bij patiënten die hoge dosissen gebruiken. Bovendien is het risico op recidiverende jichtaanvallen hoger bij patiënten die salicylaten krijgen.
- Torasemide is een substraat voor de iso-enzymen CYP2C8 en CYP2C9 van het cytochroom P450. Er kan een wederzijdse interactie optreden tussen de liganden van hetzelfde enzym. Elke concomitante behandeling met geneesmiddelen die ook gemetaboliseerd worden door die iso-enzymen van het cytochroom vereist een strikte controle om te vermijden dat ongewenste concentraties van die geneesmiddelen worden bereikt. Deze interactie is aangetoond voor coumarinederivaten. Het bestaan van een geneesmiddeleninteractie kan van cruciaal belang zijn bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische index.
- verminderde werking van perorale antidiabetica.
- verminderde biologische beschikbaarheid en werking van Torrem door colestyramine en colestipol.
- verhoogde nefro- en ototoxische werking van de aminoglycosiden (b.v. kanamycine, gentamicine, tobramycine), door derivaten van cisplatinum gebruikt als cytostaticum en cefalosporines, vooral bij hoge dosissen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik.
- verhoogde cardio- en neurotoxische werking van lithium te wijten aan verminderde uitscheiding en verhoogde plasma-concentratie van dit element.
- Het effect van bepaalde spierrelaxantia en van de plasmaspiegel van theofylline kan beïnvloed worden (zowel een stijging als een daling is mogelijk). Het verdient aanbeveling om de plasmaspiegels van theofylline te controleren.
- Verlaagde werking van noradrenaline (norepinefrine) of adrenaline (epinefrine).

#### **Invloed van torasemide op laboratoriumparameters:**

- Kalium: Na toediening van 2,50 en 5 mg torasemide gedurende 12 tot 24 weken, daalde de plasmaspiegel gemiddeld met 0,20 tot 0,30 mmol/l. De maximale gemiddelde afname was 0,39 mmol/l na toediening van 10 mg torasemide over een periode van zes weken en was 0,42 mmol/l na toediening van 40 mg torasemide, (zie paragraaf 4.4).
- Magnesium / calcium: Tijdens acute en langdurige behandeling met torasemide, bleven de plasmaspiegels van magnesium en calcium stabiel, onafhankelijk van de dosering en

de indicatie.

- Ureum, creatinine en urinezuur: Een behandeling met torasemide heeft geen significant effect op de plasmaspiegels van ureum en creatinine. Gedurende langetermijnstudies (tot 48 weken) van torasemide voor indicaties van hypertensie en hartfalen, werd een lichte stijging van de urinezuurspiegel waargenomen die meestal van voorbijgaande aard was.
- Glucose: Gedurende langetermijnstudies bij diabetespatiënten zijn de gemiddelde waarden van het bloedglucosegehalte in nuchtere toestand, niet significant gewijzigd ten opzichte van de uitgangssituatie.
- Serumlipiden: Er werden geen veranderingen in de stofwisseling van lipiden (totaal cholesterol, HDL en LDL en triglyceriden) waargenomen gedurende langdurige klinische studies met een dosering van 2,5 tot 20 mg van torasemide voor de chronische behandeling van hypertensie en congestief hartfalen.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van torasemide tijdens de zwangerschap.

Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Torrem wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of torasemide en/of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Lisdiuretica kunnen de melkproductie onderdrukken.

Torrem mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

##### **Vruchtbaarheid**

Het is niet bekend of torasemide de vruchtbaarheid bij de mens beïnvloedt.

Studies bij dieren hebben geen enkel effect op de vruchtbaarheid aangetoond.

#### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Zelfs bij gebruik van de aanbevolen dosering, kan torasemide het reactievermogen beïnvloeden en interfereren met het vermogen om te rijden en machines te bedienen; hiermee dient men rekening te houden voornamelijk in geval van gelijktijdige alcoholconsumptie.

#### **4.8. Bijwerkingen**

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd met de volgende conventie .

- Zeer vaak: kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen
- Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen
- Soms: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen
- Zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen

- Zeer zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op 10.000 mensen
- Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

Zeer zelden: een vermindering van de bloedelementen (erythrocyten, leukocyten, trombocyten). hypotensie, mentale verwarring, thrombo-embolische complicaties en cardiale of cerebrale ischemie, die bv. kan leiden tot ritmestoornissen, tot angina pectoris, tot een acuut myocardinfarct of tot syncopes, als gevolg van de bloedconcentratie.

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen:**

Soms: verergering van metabole alkalose, daling van de kaliëmie, bevorderd door kaliumarme voeding, door gebruik van laxeremiddelen, door diarree of braken, of nog door chronische stoornissen van de leverfunctie.

Men dient rekening te houden met een mogelijke daling van de natriëmie, magnesiëmie, kaliëmie of chloremie, in het bijzonder in geval van een opvallende vermindering van de zoutinname.

Verstoring van het elektrolytenevenwicht kan zich uiten door spierpijn in de kuiten, zwakheid, duizeligheid of hoofdpijn, meestal aan het begin van de behandeling. Deze ongewenste effecten, waar vooral oudere patiënten gevoelig voor zijn, hangen af van de dosis en de duur van de behandeling en verdwijnen doorgaans na aanpassing van de dosis aan de individuele behoeften.

**Zenuwstelselaandoeningen:**

Soms: hoofdpijn, duizeligheid en slaperigheid, vooral bij het begin van de behandeling.

Zelden: paresthesie van de ledematen.

Niet bekend: cerebrale ischemie, verwardheid

**Oogaandoeningen:**

Zeer zelden: gezichtsstoornissen.

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

Zeer zelden: oorsuizen en afname van het gehoor.

**Hartaandoeningen**

*Niet bekend:* acuut myocardinfarct, cardiale ischemie, angina pectoris, syncope, hypotensie.

**Bloedvataandoeningen**

*Niet bekend:* embolie.

**Maag-darmstelselaandoeningen:**

Vaak: gastro-intestinale stoornissen zoals verlies van eetlust, nausea, braken, diarree, obstipatie of maagpijn, vooral in het begin van de behandeling.

Zelden: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis.

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Zeer zelden: allergische reacties (jeuk, exantheem) en gevallen van fotosensibiliteit.

*Niet bekend:* ernstige huidreacties (stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Soms: spierkrampen, vooral bij het begin van de behandeling.

**Nier- en urinewegaandoeningen:**

Urineretentie en uitzetting van de blaas ten gevolge van de verhoogde urineproductie kunnen zich voordoen bij patiënten met obstructies van de urinewegen zoals prostaathypertrofie.

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Soms: gevoel van zwakte, vooral bij het begin van de behandeling.

**Onderzoeken:**

Soms: toename van de urikemie evenals een verhoging van de glykemie of een wijziging van het lipidenmetabolisme (triglyceriden, cholesterol).

Af en toe werd een verhoging van bepaalde leverenzymen (gamma-GT) gezien. Verergering van een bestaande leverinsufficiëntie evenals cholestase met icterus kunnen zich voordoen.

Zelden: verhoging van creatinine en ureum.

Verergering van een bestaande nierinsufficiëntie kan zich voordoen.

**Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou.

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

**4.9. Overdosering**

**Symptomen van overdosering**

De tekenen en symptomen van een overdosis komen overeen met een overmatige farmacologische werking: een uitgesproken diurese, dehydratie, hypovolemie, hypotensie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypochloremische alkalosis en hemoconcentratie. De behandeling van een overdosis bestaat uit compensatie van het vocht- en elektrolytenverlies.

**Behandeling van intoxicatie**

Er bestaat geen specifiek antidotum.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over fysiologische ingrepen (bv. Interventies om urine-pH aan te passen) om eventueel de eliminatie van torasemide en zijn metabolieten te versnellen.

Torasemide is niet dialyseerbaar, dus zal hemodialyse de eliminatie ervan niet versnellen. Behandel eventueel andere klinische verschijnselen. Besteed vooral aandacht aan het optreden van complicaties bij verzwakte patiënten, of patiënten met hart- en vaatziekten en in het bijzonder personen die digitalis innemen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lisdiuretica

ATC-code: C03CA04

Torasemide is een zoutdiureticum dat werkt door de reabsorptie van natrium en chloor in de nier te remmen ter hoogte van het opstijgende deel van de lis van Henle.

Na orale toediening, begint de diurese vanaf het 1ste uur met een maximale diuretische werking van 2 tot 3 uur. Het effect kan tot 12 uur duren.

Bij gezonde mensen leidt een dosisverhoging tot een lineaire toename van de urinesecretie die evenredig is aan het logaritme van de dosis (activiteit op het stijgende deel van de lis) bij dosissen van 5 tot 100 mg. Verhoogde urinesecretie kan ook optreden wanneer andere diuretica niet langer werken, bijvoorbeeld bij een verminderde nierfunctie.

In geval van nierfalen, zullen endogene organische zuren concurreren met lisdiuretica voor het mechanisme van de zuursecretie in de proximale tubuli. Bijgevolg moet de dosis torasemide voldoende verhoogd worden tot een werkzame hoeveelheid geneesmiddel bereikt wordt.

Torasemide induceert een geleidelijke afname van het oedeem en in het bijzonder een verbetering van de hartfunctie door vermindering van de voorbelasting (preload) of nabelasting (afterload) bij hartfalen.

Bij patiënten met ernstige chronische nierinsufficiëntie of die in een terminaal stadium zijn, stelt men, naast het verdwijnen van het oedeem en het behoud van een residuele diurese, een verlaging van de bloeddruk vast.

### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt torasemide snel geabsorbeerd. De piekserumconcentraties worden bereikt na 1-2 uur. De perorale biologische beschikbaarheid bedraagt 80 tot 90%.

### **Distributie**

Torasemide bindt zich voor meer dan 99% aan de plasmaproteïnen, de metabolieten M1, M3 en M5 binden zich respectievelijk voor 86%, 95% et 97%.

Het distributievolume bereikt ongeveer 16 l.

### **Biotransformatie**

Bij de mens wordt torasemide gemetaboliseerd tot twee actieve metabolieten (M1 en M3) en een inactieve metaboliet (M5). Bijkomende metabolieten (M2 en M4) werden geïdentificeerd bij experimenten op dieren, maar niet bij de mens.

De metabolieten M1 en M5 worden geproduceerd door progressieve oxidatie. Door de hydroxylering van de methylgroep en de phenylring ontstaat de metaboliet M1, die vervolgens wordt geoxideerd tot het overeenkomstige carbonzuur, M5. De metaboliet M3 wordt gevormd door ringhydroxylering.

Torasemide en zijn metabolieten worden gekenmerkt door een dosislineaire kinetiek, dat wil zeggen, dat de maximale plasmaconcentratie en de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve evenredig met de dosering toenemen.

### **Eliminatie**

De terminale halfwaardetijd van torasemide en zijn metabolieten is 3-4 uur bij gezonde proefpersonen.

De totale klaring van torasemide bedraagt 40 ml/min en de renale klaring is ongeveer 10 ml/min.

Torasemide wordt geëlimineerd door het metabolisme van de lever en de renale excretie van het onveranderd geneesmiddel en zijn metabolieten.

Ongeveer 80% van de toegediende dosis wordt als torasemide en metabolieten door de niertubuli uitgescheiden met de volgende gemiddelde percentuele verdeling: torasemide ongeveer 24%, metaboliet M1 ongeveer 12 %, metaboliet M3 ongeveer 3%, metaboliet M5, ongeveer 41%. De belangrijkste metaboliet M5 heeft geen diuretische activiteit. Ongeveer 10% van de activiteit van torasemide wordt toegeschreven aan de actieve metabolieten M1 en M3.

Bij patiënten met chronisch hartfalen en leverinsufficiëntie, nemen de eliminatiehalfwaardetijden van torasemide en zijn metaboliet M5 slechts licht toe ten opzichte van die waargenomen bij gezonde proefpersonen. De hoeveelheden van torasemide en zijn metabolieten uitgescheiden in de urine zijn vergelijkbaar met die gemeten bij gezonde mensen. Bijgevolg is er geen accumulatie te verwachten.

Ondanks de verminderde renale eliminatie, verandert de totale klaring en de halfwaardetijd van torasemide niet in geval van nierinsufficiëntie; de halfwaardetijd van de M3 en M5 metabolieten neemt toe, terwijl de M1 halfwaardetijd onveranderd blijft. De duur van de activiteit wordt niet beïnvloed door de ernst van nierfalen. Torasemide en zijn metabolieten worden niet geëlimineerd door hemodialyse of hemofiltratie.

### **Farmacokinetische/farmacodynamische relatie**

De diuretische en natriuretische werking van Torrem zijn merkbaar gedurende 8 à 12 uren na orale toediening.

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Er is geen enkele mutagene activiteit waargenomen met torasemide of met de belangrijkste metaboliet bij de mens. Studies naar carcinogeen potentieel bij ratten en muizen hebben geen mogelijk effect van torasemide aan het licht gebracht op de incidentie van tumoren.

In studies naar de reproductietoxiciteit bij ratten veroorzaakte torasemide geen bijwerkingen op de reproductie-activiteit, de embryonale/foetale ontwikkeling, de arbeid of de postnatale ontwikkeling.

Torasemide is niet teratogeen gebleken bij ratten maar in dosissen die toxisch waren voor de moederdieren bij ratten en konijnen bleek torasemide toxisch voor de embryo's en de foetussen.

Torasemide leidde tot een dosisafhankelijke afname van het lichaamsgewicht van de foetussen en de jongen en, in een dosis van 25 mg/kg, tot een significante vertraging van de verbening bij de foetussen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **Torrem 2,5 mg tabletten:**

Lactosemonohydraat- Maïszetmeel – Watervrij colloïdaal silicium – Magnesium stearaat

#### **Torrem 10 mg tabletten:**

Lactosemonohydraat – Maïszetmeel – Watervrij colloïdaal silicium - Magnesiumstearaat

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

Torrem 2,5 mg tabletten: 5 jaar

Torrem 10 mg tabletten: 5 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren op kamertemperatuur (15° - 25°C).

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Torrem 2,5 mg tabletten: ronde, witte tot gebroken witte tabletten, met gegraveerde tekst 'T 2.5'. Doosjes met 28, 50 en 56 tabletten in blisterverpakking Alu/PVC.

Torrem 10 mg tabletten: ronde, deelbare, witte tot gebroken witte tabletten met gegraveerde tekst 'T 10.0'. Doosjes met 20 en 50 tabletten in blisterverpakking Alu/PVC.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare – Terhulpesteenweg 6A – B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Torrem 2,5 mg tabletten: BE156317

Torrem 10 mg tabletten: BE137977

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14.04.1987

Datum van laatste verlenging: 11.08.2003

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van de laatste herziening van de tekst: 04/2023.

Datum van de goedkeuring van de tekst: 07/2023.