

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Toradiur 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa divisibile contiene:

principio attivo: torasemide 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Edemi di origine cardiaca, epatica e renale. Edema polmonare acuto. Ascite. Insufficienza cardiaca congestizia. Insufficienza renale acuta (oliguria), insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Da ½ a 2 compresse al giorno a seconda dell'entità del quadro patologico.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite.

Anziani:

Non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani. *Pazienti con insufficienza renale*

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Le compresse di torasemide devono essere somministrate per via orale e devono essere deglutite senza masticarle con un po' di liquido, ai pasti

4.3 Controindicazioni

Torasemide non deve essere utilizzato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Ipersensibilità alle sulfaniuree;
- anuria;
- ipotensione;
- ipovolemia;
- iponatriemia e ipokaliemia;
- gravi disturbi della minzione (es. ipertrofia prostatica);
- gotta
- aritmie cardiache (come blocco senoatriale o blocco atrioventricolare di II e III grado);
- concomitante somministrazione di aminoglicosidi o di cefalosporine;
- disfunzione renale dovuta a farmaci nefrotossici,
- coma epatico
- bambini di età inferiore ai 12 anni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- La Torasemide può portare a una profonda diuresi con perdita di acqua e deplezione elettrolitica. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio da parte del medico e gli schemi posologici devono essere adattati alle esigenze del singolo paziente. Durante il trattamento con torasemide a lungo termine deve essere effettuato un regolare monitoraggio ematico del bilancio elettrolitico, soprattutto dei valori del potassio, e dei parametri quali glucosio, acido urico, creatinina, lipidi e elementi corpuscolati del sangue. Soprattutto all'inizio del trattamento e nei pazienti anziani è necessario effettuare un attento monitoraggio dei segni di deficit elettrolitico e volumetrico e di emoconcentrazione.
- La ritenzione urinaria deve essere corretta prima del trattamento con torasemide. È necessaria estrema cautela quando torasemide viene somministrato a pazienti che soffrono di una grave ritenzione di urina. I pazienti con occlusione parziale delle vie urinarie devono essere attentamente monitorati.
- Nella sindrome nefrosica, il trattamento della malattia di base deve avere la precedenza.
- Nei pazienti affetti da cirrosi epatica e ascite si consiglia di iniziare qualunque trattamento diuretico in ambiente ospedaliero. In tali pazienti una diuresi troppo rapida può accelerare la comparsa di gravi disturbi elettrolitici e del coma epatico. Estrema cautela quando torasemide viene somministrato a pazienti con una storia di encefalopatia epatica. Per prevenire l'ipokaliemia e l'alcalosi metabolica si consiglia l'uso concomitante di un farmaco antialdosteronico o di un risparmiatore di potassio.
- Torasemide può causare ipokaliemia che ha effetti prominenti sulle cellule muscolari cardiache, scheletriche e intestinali. In particolare, è un importante fattore di rischio per entrambe le aritmie ventricolari e atriali. Pertanto il livello di potassio dei pazienti deve essere strettamente monitorato durante il trattamento con torasemide. L'ipopotassiemia esistente o l'ipopotassiemia sviluppata durante il trattamento con torasemide devono essere corrette. Bassi livelli di sodio devono essere corretti prima o durante il trattamento con torasemide.
- L'ipovolemia dev'essere corretta prima o durante il trattamento con torasemide. Torasemide dev'essere somministrato solo in casi eccezionali in pazienti con ipovolemia sotto stretto monitoraggio.
- I diuretici dell'ansa peggiorano l'esistente ipotensione. Nel caso in cui sia richiesto un trattamento diuretico in pazienti ipotensivi con edema, l'ipotensione deve essere corretta prima o durante il trattamento con torasemide. Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando la torasemide viene utilizzata contemporaneamente ad altri farmaci o sostanze si deve tenere conto delle seguenti interazioni:

- un deficit di potassio indotto dalla torasemide può incrementare e rafforzare le reazioni avverse dei glicosidi cardiaci. La deplezione di potassio può incrementare l'effetto dei mineralcorticoidi, glucocorticoidi e lassativi;
- l'attività dei farmaci antidiabetici può risultare ridotta.
- gli effetti ototossici e nefrotossici degli antibiotici aminoglicosidici (es. kanamicina, gentamicina, tobramicina), dei derivati del platino a effetto citostatico e delle cefalosporine a effetto nefrotossico possono risultare rafforzati, soprattutto nel trattamento con torasemide ad alte dosi. Somministrazione concomitante deve essere effettuata con cura;
- la tossicità da salicilati può aumentare nei pazienti che li assumono ad alte dosi. Inoltre, il rischio di attacchi di gotta ricorrenti è aumentato nei pazienti che assumono salicilati;
- Torasemide è un substrato per Cytochrome P450 CYP2C8 e CYP2C9. Potrebbe verificarsi una mutua interazione tra ligandi per lo stesso enzima. Pertanto, la co-somministrazione che è anche interessata da queste isoforme del citocromo deve essere monitorata attentamente per evitare livelli plasmatici indesiderati di questi farmaci. Questa interazione è stata stabilita per i derivati cumarinici. La possibilità di interazione farmaco-farmaco può essere cruciale con farmaci che hanno uno stretto range terapeutico.
- Gli effetti antipertensivi e diuretici dei diuretici dell'ansa sembrano essere ridotti dai FANS (es. indometacina) I diuretici possono aumentare il rischio di insufficienza renale acuta indotta dai FANS.
- La combinazione di diuretici dell'ansa con ACE-inibitori o antagonisti dell'AT2 può causare grave ipotensione. Il rischio di compromissione renale indotta da ACE può essere aumentato.
- Il probenecid può ridurre l'effetto diuretico e ipotensivo della torasemide.
- L'attività di alcuni miorilassanti e del livello plasmatico di teofillina può essere influenzato (aumento o diminuzione possibile). Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di teofillina.
- la torasemide può ridurre la responsività alla noradrenalina o all'adrenalina;
- La concomitante terapia di torasemide con il litio può incrementare i livelli sierici di litio, che può portare ad un aumento delle reazioni avverse del litio.;la biodisponibilità e quindi l'efficacia della torasemide possono essere ridotte dal trattamento concomitante con colestiramina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici per il rischio in gravidanza con l'uso di torasemide.

La somministrazione di torasemide durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per l'embrione o il feto.

Allattamento

Ci sono dati insufficienti sull'escrezione di torasemide nel latte umano.

Non si può escludere un rischio per il lattante. I diuretici dell'ansa possono

compromettere l'allattamento. Si deve decidere se sospendere l'allattamento o interrompere la terapia con torasemide tenendo conto del beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La torasemide può influenzare la capacità di reazione. Pertanto i pazienti che assumono il farmaco dovranno prestare attenzione alla guida o alla conduzione di macchinari, specialmente nei primi giorni di trattamento o quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie cardiache e vascolari

In casi isolati, a causa dell'emoconcentrazione possono verificarsi ipotensione, complicanze tromboemboliche e ischemia cardiaca che determinano l'insorgenza, per esempio, di disturbi del ritmo, angina pectoris, infarto acuto del miocardio o sincopi.

Patologie del sistema nervoso

In casi isolati, a causa dell'emoconcentrazione possono verificarsi stati confusionali o ischemia cerebrale.

Occasionalmente, soprattutto all'inizio del trattamento, cefalea, vertigini, sonnolenza.

Raramente parestesia agli arti.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Crampi muscolari.

Patologie gastrointestinali

Occasionalmente sono stati segnalati perdita dell'appetito, dolore gastrico, nausea, vomito, diarrea o stitichezza soprattutto all'inizio del trattamento. In casi isolati, pancreatite. Raramente secchezza delle fauci.

Patologie renali e urinarie

Nei pazienti che presentano ostruzione delle vie urinarie, come in caso di ipertrofia prostatica, può verificarsi ritenzione urinaria e distensione vescicale a causa dell'incrementata produzione di urina.

Occasionalmente aumento dell'uricemia, ipokaliemia, soprattutto se si segue una dieta povera di potassio o nei pazienti che presentano vomito o diarrea, che fanno eccessivo uso di lassativi o che sono affetti da disturbi cronici della funzione epatica. Raramente aumento dell'azotemia e della creatinemia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

In base alla posologia e alla durata del trattamento può verificarsi una deplezione di acqua ed elettroliti (sodio, potassio, cloro) e occasionalmente aggravamento di un'alcalosi metabolica.

Patologie epatobiliari

Occasionalmente aumento di alcuni enzimi epatici (es. gamma-GT).

Esami diagnostici

Occasionalmente aumento della glicemia e dei lipidi (trigliceridi e colesterolo).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Casi isolati di riduzione degli elementi corpuscolati del sangue (globuli rossi, globuli bianchi o piastrine).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In casi isolati, reazioni allergiche quali prurito, esantema, gravi reazioni cutanee o fotosensibilizzazione; in seguito a somministrazione endovenosa non si possono escludere reazioni di ipersensibilità acuta, potenzialmente letali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Astenia.

Patologie dell'occhio

In casi isolati disturbi visivi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

In casi isolati tinnito e perdita dell'udito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

I segni e sintomi del sovradosaggio possono essere quelli di un eccessivo effetto farmacologico: sonnolenza, confusione, ipotensione, collasso cardiocircolatorio e sintomi gastrointestinali, disidratazione, ipovolemia, iponatriemia, ipokaliemia, alcalosi ipocloremica e emoconcentrazione. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere nell'integrazione di liquidi ed elettroliti. Non ci sono dati disponibili per suggerire manovre fisiologiche (ad esempio le manovre per cambiare il pH delle urine) che possono accelerare l'eliminazione di torasemide e dei suoi metaboliti. La torasemide non è dializzabile, quindi l'emodialisi non accelera l'eliminazione.

Non esiste un antidoto specifico alla torasemide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Diuretici ad azione diuretica maggiore - sulfonamidi non associate. Codice ATC: C03CA04.

Meccanismo d'azione

La torasemide agisce come saluretico inibendo il riassorbimento renale del sodio e del cloro nella branca ascendente dell'ansa di Henle.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione orale, l'inizio della diuresi compare entro la prima ora con un picco di attività compreso fra la seconda e la terza ora.

Nei soggetti sani un incremento della dose determina un incremento lineare dell'escrezione urinaria corrispondente al logaritmo della dose ("effetto *ceiling*" elevato) nell'intervallo posologico compreso fra 5 e 100 mg. L'incremento della diuresi può verificarsi anche ove gli altri diuretici non siano più attivi, per esempio in presenza di una compromissione della funzionalità renale.

In caso di insufficienza renale gli acidi organici endogeni competono con diuretici dell'ansa per il meccanismo di secrezione acida nel tubulo prossimale. La somministrazione della torasemide determina una graduale riduzione dell'edema, e soprattutto un miglioramento delle

condizioni di lavoro del cuore nello scompenso cardiaco, attraverso la riduzione del precarico e del postcarico. Ciò determina un incremento della riserva cardiaca del cuore (es. un miglioramento nella classificazione NYHA).

Nei pazienti con insufficienza renale cronica grave o terminale oltre alla rimozione dell'edema e al mantenimento della diuresi residua si verifica anche una riduzione della pressione arteriosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento della torasemide dopo somministrazione orale è rapido. Il picco dei livelli sierici viene raggiunto dopo 1-2 ore.

Distribuzione

Più del 99% della torasemide è legato alle proteine plasmatiche; i metaboliti M1, M3 ed M5 sono legati per l'86%, il 95% e il 97%. Il volume apparente di distribuzione è di 16 litri.

Metabolismo

Nell'uomo la torasemide viene trasformata in due metaboliti attivi (M1 ed M3) e in un metabolita inattivo (M5). Altri metaboliti (M2 ed M4) sono stati trovati negli animali da esperimento ma non nell'uomo. I metaboliti M1 ed M5 vengono prodotti per ossidazione progressiva. L'idrossilazione del gruppo metilico sull'anello fenilico dà luogo all'M1, che viene ulteriormente ossidato al rispettivo acido carbossilico M5. Il metabolita M3 si forma per idrossilazione dell'anello.

La torasemide e i suoi metaboliti sono caratterizzati da una cinetica di tipo lineare, vale a dire che le massime concentrazioni sieriche e le aree sotto le curve dei livelli sierici aumentano in modo proporzionale alla dose.

Eliminazione

Nei soggetti sani l'emivita terminale della torasemide e dei suoi metaboliti è compresa fra 3 e 4 ore. La clearance totale della torasemide è di 40 ml/min e la clearance renale di circa 10 ml/min.

L'eliminazione della torasemide avviene attraverso il metabolismo epatico e l'escrezione renale del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti.

Circa l'80% della dose somministrata viene escreta nel tubulo renale sotto forma di torasemide e dei suoi metaboliti, con la seguente distribuzione percentuale media: torasemide 24% circa, metabolita M1 12% circa, metabolita M3 3% circa, metabolita M5 41% circa.

Il metabolita principale M5 non ha attività diuretica. Circa il 10% dell'azione della torasemide è attribuibile ai metaboliti attivi M1 ed M3.

Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e disturbi della funzionalità epatica, l'emivita di eliminazione della torasemide e del metabolita M5 subisce solo un lieve incremento rispetto ai valori riscontrati nei volontari sani. La quantità di torasemide e dei suoi metaboliti escreta nelle urine è simile a quella rilevata nei soggetti sani; non si prevede quindi alcun accumulo.

Nonostante la ridotta eliminazione renale, l'insufficienza renale non incide sulla clearance totale e sull'emivita di eliminazione della torasemide; l'emivita dell'M3 e dell'M5 si allunga mentre quella dell'M1 rimane costante. La gravità dell'insufficienza renale non incide sulla durata d'azione. La torasemide e i suoi metaboliti non vengono eliminati dall'emodialisi o dall'emofiltrazione.

Biodisponibilità

La biodisponibilità assoluta della torasemide dopo somministrazione orale è circa dell'80-90%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di tossicità a dosi ripetute indicano che la torasemide sia ben tollerata.

Nessun aumento complessivo dell'incidenza di tumori è stato rilevato quando torasemide è stata somministrata a topi e ratti per tutta la loro vita a dosi fino a 9 mg/kg/die (ratti) e 32 mg/kg/die (topi). Nessuna attività mutagena è stata rilevata nei diversi studi *in vivo* e *in vitro* effettuati con torasemide e con i suoi principali metaboliti umani. Sono stati eseguiti test per le aberrazioni cromosomiche e scambi di cromatidi fratelli in linfociti umani, test per varie anomalie nucleari in cellule trovate nel midollo osseo del criceto e murino, test per la sintesi del DNA non programmata in topi e ratti.

Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto no mostrano danni sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo dell'embrione / feto, parto o sviluppo postnatale.

Studi con torasemide sulla riproduzione nel ratto a dosi di 1, 5, e 25 mg/kg non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità o riproduzione.

Torasemide ha prodotto una riduzione dose-correlata nel peso corporeo dei feti e cuccioli e, a 25 mg/kg, un significativo ritardo nella ossificazione nei feti. Studi di teratogenesi sono stati effettuati con torasemide a dosi di 1- 5- 20 e 25 mg/kg nel ratto e 0,17- 0,4- 0,5- 1,5- 1,6- 4,5 e 6.4 mg/kg nel coniglio.

Dosi tossiche per la madre sono state accompagnate da embriotossicità e fetotossicità. Uno studio sugli effetti perinatali nei ratti ha mostrato riduzione dose-correlata del peso corporeo delle madri e dei feti e una mortalità più elevata nei cuccioli del gruppo di metà dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister di PVC/Al. I blister vengono introdotti, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone litografato riportante tutte le informazioni atte ad identificare le caratteristiche del prodotto, del lotto di produzione e data di scadenza. Astuccio da 14 compresse divisibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. - Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Toradiur 10 mg compresse

Astuccio da 14 compresse divisibili:

AIC

n°028252017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: giugno 1993

Data del rinnovo più recente: giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco