

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISODIUR HTA 2,5 mg comprimidos

ISODIUR 5 mg comprimidos

ISODIUR 10 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de ISODIUR HTA 2,5 mg contiene: Torasemida 2,5 mg.

Cada comprimido de ISODIUR 5 mg contiene: Torasemida 5 mg.

Cada comprimido de ISODIUR 10 mg contiene: Torasemida 10 mg.

Excipientes:

Cada comprimido de ISODIUR HTA 2,5 mg contiene: Lactosa 60,5 mg,

Cada comprimido de ISODIUR 5 mg contiene: Lactosa 58 mg.

Cada comprimido de ISODIUR 10 mg contiene: Lactosa 116 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

ISODIUR HTA 2,5 mg son comprimidos redondos blancos o casi blancos.

ISODIUR 5 mg son comprimidos redondos blancos o casi blancos.

ISODIUR 10 mg son comprimidos redondos blancos o casi blancos

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

ISODIUR (torasemida) está indicado para el tratamiento del edema asociado con la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal o hepática.

ISODIUR (torasemida) está indicado, solo o en combinación con otros antihipertensivos, para el tratamiento de la hipertensión.

## 4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos de ISODIUR (torasemida) son para la administración por vía oral. Se pueden administrar en cualquier momento respecto de las comidas, a conveniencia. Se ingieren sin masticar, con un poco de líquido, preferiblemente con el desayuno.

Insuficiencia cardíaca congestiva: La dosis inicial habitual es 10 ó 20 mg diarios de ISODIUR (torasemida) en dosis única. Si la respuesta diurética es inadecuada, la dosis debe ser aumentada aproximadamente al doble hasta lograrla.

Insuficiencia renal crónica: La dosis inicial habitual es 20 mg diarios de ISODIUR (torasemida) en dosis única. Si la respuesta diurética es inadecuada, la dosis debe ser aumentada aproximadamente al doble hasta lograrla.

Cirrosis hepática: La dosis inicial habitual es 5 ó 10 mg diarios de ISODIUR (torasemida) en dosis única administrada conjuntamente con un antagonista de la aldosterona o diurético ahorrador de potasio. Si la respuesta diurética es inadecuada, la dosis debe ser aumentada aproximadamente al doble hasta lograrla. Dosis únicas superiores a 40 mg no han sido adecuadamente estudiadas.

Hipertensión: La dosis inicial habitual es de 2,5 a 5 mg diarios de una vez. Si no se logra una reducción adecuada de la tensión arterial en un plazo de cuatro a seis semanas hay que aumentar la dosis a 10 mg diarios en toma única, y si con esta dosis no se obtiene una respuesta suficiente hay que añadir al régimen terapéutico un antihipertensivo adicional.

### Uso en personas de edad avanzada

El ajuste posológico especial en personas de edad no es necesario (ver sección 5.2).

### Uno en niños

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a las sulfonilureas o a alguno de los excipientes.

Pacientes anúricos.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad hepática con cirrosis y ascitis: torasemida debe ser usado con cautela en pacientes con enfermedad hepática con cirrosis y ascitis dado que las alteraciones súbitas del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar el coma hepático. En estos pacientes es mejor instaurar la diuresis con torasemida (o con cualquier

otro diurético) en el hospital. Para evitar la hipopotasemia y la alcalosis metabólica debe usarse un antagonista de la aldosterona o compuesto ahorrador de potasio conjuntamente con torasemida.

**Ototoxicidad:** Han sido observados tinnitus y pérdida de audición (en general con carácter reversible) tras administración intravenosa rápida de otros diuréticos del asa de Henle; también con torasemida oral, aunque no es seguro que estos episodios sean atribuibles al compuesto. También ha sido observada ototoxicidad en estudios animales con la inducción de muy altos niveles plasmáticos de torasemida.

**Volemia y depleción de electrolitos:** Los pacientes tratados con diuréticos deben ser observados en cuanto a signos clínicos de desequilibrio electrolítico, hipovolemia o azoemia pre-renal, trastornos entre cuyos síntomas cuentan: sequedad de boca, sed, debilidad, aletargamiento, somnolencia, agitación, dolores musculares o calambres, miastenia, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas y vómitos. La diuresis excesiva puede causar deshidratación, reducción del volumen sanguíneo y posiblemente trombosis y embolia, especialmente en pacientes de edad avanzada. En aquéllos que desarrollan desequilibrios de líquidos y electrolitos, hipovolemia o azoemia pre-renal, los cambios de laboratorio observados pueden incluir hiper- o hiponatremia, hiper- o hipocloremia, hiper- o hipopotasemia, anormalidades ácido-base y aumento del nivel de nitrógeno de la urea en sangre. De sobrevenir alguno de estos estados debe cesar la administración de torasemida hasta que la situación sea corregida, después de lo cual cabe reinstaurar torasemida a dosis más baja.

En estudios controlados en Estados Unidos y Europa, ISODIUR (torasemida) fue administrado a pacientes hipertensos a dosis de 5 ó 10 mg diarios. En seguimiento durante un año no fue observado cambio alguno en los niveles medios de potasio sérico. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, pacientes con cirrosis hepática o enfermedad renal tratados con torasemida a dosis superiores a las usadas en los ensayos antihipertensivos realizados, fue observada con más frecuencia hipopotasemia dosis-dependiente.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, en especial en los tratados con glucósidos digitálicos, la hipopotasemia inducida por diuréticos puede constituir un factor de riesgo en el desarrollo de arritmias. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en aquéllos que experimentan una intensa diuresis, en los que reciben un aporte inadecuado de electrolitos por vía oral y en los tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH.

Se recomienda el seguimiento periódico del potasio sérico y otros electrolitos en los pacientes tratados con torasemida.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Precauciones:**

#### **Valores de laboratorio**

Potasio: Ver sección 4.4. Advertencias.

Calcio: Dosis únicas de torasemida aumentaron la excreción urinaria de calcio en sujetos normales, pero los niveles séricos de calcio aparecieron ligeramente incrementados en los ensayos de hipertensión de cuatro a seis semanas. En un estudio a largo plazo con pacientes con **insuficiencia cardiaca congestiva**, el cambio medio a 1 año en el calcio sérico fue una disminución de 0.10 mg/dl (0.02 mmol/l). Entre 426 pacientes tratados con torasemida durante un promedio de 11 meses no fue señalada como episodio adverso la hipocalcemia.

Magnesio: Dosis únicas de torasemida en sujetos sanos determinaron un incremento en la excreción urinaria de magnesio, pero los niveles séricos de éste aparecieron ligeramente incrementados en ensayos de hipertensión de cuatro a seis semanas. En estudios de hipertensión crónicos, el cambio medio a 1 año en el magnesio sérico fue un incremento de 0.03 mg/dl (0.01 mmol/l). Entre 426 pacientes tratados con torasemida durante un promedio de 11 meses fue registrado un caso de hipomagnesemia (1.3 mg/dl [0.53 mmol/l]) como episodio adverso.

En un estudio clínico a largo plazo con ISODIUR (torasemida) en pacientes con **insuficiencia cardiaca congestiva**, el cambio anual estimado en el magnesio sérico fue un incremento de 0.2 mg/dl (0.08 mmol/l), pero estos datos son desvirtuados por el hecho de que muchos de estos pacientes recibieron suplementos de magnesio. En un estudio de cuatro semanas sin suplemento alguno de magnesio, niveles séricos de magnesio por debajo de 1.7 mg/dl (0.70 mmol/l) revelaron una frecuencia del 6% y 9% en los grupos tratados con 5 mg y 10 mg de torasemida, respectivamente.

Nitrógeno de la urea en sangre (BUN), creatinina y ácido úrico: torasemida produce pequeños incrementos en estos parámetros de modo dosis-dependiente. En pacientes hipertensos tratados con 10 mg de torasemida a diario durante seis semanas, el incremento medio del nitrógeno de la urea en la sangre fue 1.8 mg/dl (0.6 mmol/l), de creatinina sérica 0.05 mg/dl (4 mmol/l) y de ácido úrico sérico 1.2 mg/dl (70 mmol/l). Escaso fue el cambio experimentado en estos parámetros con el tratamiento crónico, siendo reversibles al cesar el tratamiento.

Se ha señalado la ocurrencia de gota sintomática en pacientes tratados con torasemida, pero su incidencia ha sido similar a la observada en pacientes que recibieron placebo.

**Glucosa:** Los pacientes hipertensos tratados con 10 mg diarios de torasemida experimentaron un incremento medio en la concentración sérica de glucosa de 5.5 mg/dl (0.3 mmol/l) al cabo de seis semanas de tratamiento, con un aumento ulterior de 1.8 mg/dl (0.1 mmol/l) durante el año siguiente. Estudios crónicos con diabéticos han revelado que los valores medios de glucosa en ayunas no cambiaban significativamente frente a los basales. Han sido señalados casos de hiperglucemia, pero son raros.

**Lípidos séricos:** En los estudios controlados de hipertensión realizados a corto plazo, dosis diarias de 5, 10 y 20 mg de torasemida se asociaron con incrementos en el colesterol plasmático total de 4, 4 y 8 mg/dl (0.10 a 0.20 mmol/l), respectivamente. Estos cambios remitieron a lo largo del tratamiento crónico.

En los mismos estudios a corto plazo de hipertensión, dosis diarias de 5, 10 y 20 mg de torasemida se asociaron con incrementos medios en los triglicéridos plasmáticos de 16, 13 y 71 mg/dl (0.15 a 0.80 mmol/l), respectivamente.

En estudios a largo plazo con torasemida en administración diaria a razón de 5 a 20 mg no fue observada diferencia alguna significativa frente a los valores lipídicos basales al cabo de un año de tratamiento.

**Otros:** En estudios crónicos con pacientes hipertensos, torasemida se ha asociado con pequeños incrementos medios en la hemoglobina, hematócrito y cifra de eritrocitos, así como en la de leucocitos y plaquetas, al igual que en la fosfatasa alcalina sérica. Aunque estadísticamente significativos, estos cambios carecieron de consecuencias médicas. No han sido observadas tendencias importantes en ninguno de los análisis de los enzimas hepáticos fuera de la fosfatasa alcalina.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En pacientes con **hipertensión esencial**, torasemida ha sido administrada conjuntamente con  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas del calcio. En pacientes con **insuficiencia cardiaca congestiva**, torasemida ha sido administrada conjuntamente con glucósidos digitálicos, inhibidores de la ECA y nitratos orgánicos. Ninguno de estos usos combinados ha sido asociado con episodios adversos nuevos o inesperados.

Torasemida no afecta a la unión proteica de la **glibenclamida** ni de la **warfarina** ni al efecto anticoagulante de la **fenprocumona** (derivado cumarínico próximo), como tampoco a la farmacocinética de la **digoxina** o del **carvedilol** (vasodilatador/ $\beta$ -bloqueador). En sujetos sanos, la coadministración de torasemida se asoció con una importante reducción en el aclaramiento renal de la **espironolactona**, con incrementos correspondientes en el área bajo la curva (AUC). Sin embargo, la experiencia clínica indica que no se requiere ajuste alguno posológico de ninguno de estos agentes.

Dado que torasemida y los salicilatos compiten por la secreción por los túbulos renales, los pacientes tratados con altas dosis de **salicilatos** pueden manifestar su toxicidad cuando torasemida es administrada concomitantemente. Por otra parte, y aun cuando las posibles interacciones de la torasemida con **agentes antiinflamatorios no esteroideos** (inclusive **aspirina**) no han sido estudiadas, la coadministración de estos agentes con otro diurético del asa de Henle (furosemida) ha sido ocasionalmente asociada con insuficiencia renal.

El efecto natriurético de torasemida (como el de muchos otros diuréticos) es parcialmente inhibido por la administración concomitante de indometacina. Este efecto ha sido demostrado respecto de torasemida en condiciones de restricción dietaria de sodio (50 mEq/día), pero no en presencia de una ingesta normal de sodio (150 mEq/día).

El perfil farmacocinético y actividad diurética de torasemida no son alterados por cimetidina ni espironolactona.

Se señala que la coadministración de digoxina aumenta el área bajo la curva de torasemida en un 50%, pero no hace necesario ajuste alguno de la dosis.

El uso concomitante de torasemida y colestiramina no ha sido estudiado en humanos pero, en un estudio en animales, la coadministración de colestiramina redujo la absorción de torasemida oralmente administrada. Si torasemida y colestiramina son usados concomitantemente no es recomendable su administración simultánea.

La coadministración de probenecid reduce la secreción de torasemida en el túbulo proximal y, por tanto, disminuye la actividad diurética de torasemida.

Se sabe que otros diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio, induciendo un alto riesgo de toxicidad, de modo que la coadministración de litio y diuréticos, de prescribirse, debe efectuarse con gran precaución. La coadministración de litio y torasemida no ha sido estudiada.

Se ha señalado que otros diuréticos aumentan el potencial ototóxico de los antibióticos aminoglicosídicos y del ácido etacrínico, en especial en pacientes con una insuficiencia renal. Estas potenciales interacciones con torasemida no han sido estudiadas.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

.

## Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para ISODIUR.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

No se ha apreciado fetotoxicidad ni teratogenicidad en ratas tratadas con dosis de hasta 5 mg/kg/día de torasemida (ponderalmente equivalente a 15 veces la dosis humana de 20 mg/día); considerando mg/m<sup>2</sup>, la dosis animal es 10 veces superior a la humana) como tampoco en conejas tratadas con 1.6 mg/kg/día (por mg/kg, 5 veces la dosis humana de 20 mg/kg; por mg/m<sup>2</sup>, 1.7 veces superior). Hubo toxicidad fetal y maternal (disminución del peso corporal medio, aumento en la resorción fetal y retraso en la osificación fetal) en conejas y ratas tratadas con dosis 4 veces (conejas) y 5 veces (ratas) más grandes. Dado que los estudios de la reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, el compuesto debe ser usado durante la gestación sólo en caso de clara necesidad.

## Lactancia

### **Parto y lactancia**

Se desconoce el efecto de torasemida sobre el parto y el nacimiento.

Se desconoce si la torasemida se excreta en la leche materna pero no se puede descartar esta posibilidad. Dado que así ocurre con muchos compuestos, la administración de torasemida a la mujer durante la lactancia debe proceder con precaución.

La administración de otro diurético del asa de Henle a niños muy prematuros con edema debido a conducto arterioso patente y enfermedad de la membrana hialina se ha asociado ocasionalmente con calcificaciones renales, a veces visibles apenas radiográficamente y otras en forma de cornamenta que invade las pelvis renales. Algunos de estos cálculos se han disuelto y se ha señalado la disminución de la hiperpotasemia cuando ha sido coadministrada clorotiazida con un diurético del asa de Henle. En otros neonatos prematuros con enfermedad de la membrana hialina se ha señalado que otro diurético del asa de Henle aumenta el riesgo de persistencia del conducto arterioso patente, posiblemente por vía de un proceso mediado por prostaglandina E. El uso de torasemida en estos pacientes no ha sido estudiado

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Incluso cuando se utiliza a las dosis recomendadas, torasemida puede alterar la capacidad de reacción e interferir la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas, hecho a tener en cuenta fundamentalmente al ingerir de forma simultánea alcohol.

#### 4.8 Reacciones adversas

Torasemida ha sido evaluada en cuanto a seguridad en aproximadamente 4000 sujetos: más de 800 de los cuales recibieron torasemida durante al menos 6 meses, y más de 380 fueron tratados durante más de 1 año.

Las reacciones adversas pueden aparecer con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$ .

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Los efectos secundarios de torasemida señalados fueron en general pasajeros y no hubo relación alguna entre ellos y la edad, sexo, raza o duración del tratamiento. En estudios realizados en Estados Unidos y en Europa las frecuencias de interrupción del tratamiento por efectos secundarios fueron 3.0% (38/1250) con torasemida y 3.4% (13/380) con furosemida en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, 2.0% (8/409) con torasemida y 4.8% (11/230) con furosemida en pacientes con insuficiencia renal, y 7.6% (13/170) con torasemida y 0% (0/33) con furosemida en pacientes con cirrosis.

Las razones principales del cese de la terapia con torasemida fueron (en orden de frecuencia descendente) mareo, cefalalgia, náuseas, debilidad, vómitos, hiperglucemia, micción excesiva, hiperuricemia, hipopotasemia, sed excesiva, hipovolemia, impotencia y dispepsia. Los abandonos por causa de estos episodios adversos variaron del 0.1% al 0.5%.

Episodios adversos graves señalados en los estudios clínicos y con los que no cabía excluir una relación yatrogénica fueron fibrilación auricular, dolor en el pecho, diarrea, intoxicación digitálica, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hipotensión, hipovolemia, trombosis de derivación, sarpullido, síncope y taquicardia ventricular.

Fue señalado un angioedema en un paciente expuesto a torasemida que ulteriormente se reveló alérgico a las sulfamidas.

De las reacciones adversas citadas durante los ensayos con control placebo sin tener en cuenta su relación yatrogénica, la artritis y varios problemas musculoesqueléticos inespecíficos fueron señalados con más frecuencia en asociación con torasemida que con placebo, aunque la gota lo fue algo más frecuentemente con este último. Estas reacciones no aumentaron de frecuencia ni gravedad con la dosis de torasemida. Un paciente del grupo tratado con torasemida abandonó por mialgia y uno del grupo placebo por gota.

**Hipopotasemia:** Ver sección 4.4. Advertencias.



## 4.9 Sobredosis

No hay experiencia humana con sobredosis de torasemida, pero cabe prever que los signos y síntomas de sobredosis corresponderán a un excesivo efecto farmacológico: deshidratación, hipovolemia, hipotensión, hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica y hemoconcentración. El tratamiento de la sobredosis consistirá en la reposición de líquido y electrolitos.

No hay datos que sugieran artificios fisiológicos (p.e. para cambiar el pH de la orina) que puedan acelerar la eliminación de torasemida y sus metabolitos. Torasemida no es dializable, de modo que la hemodiálisis no acelera su eliminación

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos de techo alto, sulfonamidas monofármacos.

Código ATC: C03 CA 04

**Mecanismo de acción:** Estudios de micropunción en animales han revelado que ISODIUR (torasemida) actúa desde el interior de la luz de la porción gruesa ascendente del asa de Henle donde inhibe al sistema portador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ . Los estudios de farmacología clínica han confirmado este lugar de acción en los humanos, no habiendo sido demostrados efectos en otros segmentos de la nefrona. Por consiguiente, la actividad diurética guarda una mejor correlación con la velocidad de excreción del compuesto en la orina que con la concentración en sangre.

Torasemida aumenta la excreción urinaria de sodio, cloro y agua, pero no altera de modo importante la velocidad de filtración glomerular, caudal plasmático renal o equilibrio ácido-base

**Efectos clínicos:** Los efectos diuréticos de la torasemida empiezan en un plazo de 10 minutos después de la administración intravenosa y alcanza su máximo con la primera hora. Con la administración oral, la diuresis empieza en el plazo de una hora y alcanza su máximo en las horas primera o segunda. Independientemente de la vía de administración, la diuresis se mantiene unas 6 a 8 horas. En sujetos sanos tratados con dosis única, la relación dosis-respuesta respecto de la excreción de sodio es lineal en la posología 2.5 a 20 mg. El aumento de excreción de potasio es despreciable después de una dosis única de hasta 10 mg y sólo leve (5 a 15 mEq) consiguientemente a una de 20 mg.

ISODIUR (torasemida) ha sido estudiado en ensayos controlados en pacientes con **insuficiencia cardiaca congestiva** de las clases II a IV de la New York Heart Association. Los pacientes tratados con 10 a 20 mg de torasemida a diario en estos estudios lograron reducciones significativamente mayores en su peso y edema que los que habían recibido placebo.

En estudios con pacientes con **insuficiencia renal no anúrica** tratados con dosis única, las posologías de torasemida altas (20 a 200 mg) determinaron un marcado aumento en la excreción de agua y sodio, y en aquéllos cuya gravedad les hacía tributarios de hemodiálisis no se ha apreciado que el tratamiento crónico con torasemida a razón de hasta 200 mg causara retención alguna de líquido en el estado de equilibrio.

Con la administración de antagonistas de la aldosterona, torasemida también causó aumentos en la excreción de sodio y líquido en pacientes con edema o ascitis debidos a cirrosis hepática. La velocidad de excreción urinaria de sodio relativa a la correspondiente de torasemida es menor en los pacientes cirróticos que en sujetos sanos (posiblemente debido al hiperaldosteronismo y retención sódica resultante característicos de la hipertensión portal y la ascitis). Sin embargo, a causa del mayor aclaramiento renal de torasemida en pacientes con cirrosis hepática, estos factores tienden a compensarse y el resultado es una respuesta natriurética global similar a la observada en sujetos sanos.

En estudios controlados se ha visto que en los pacientes con hipertensión esencial, torasemida reduce la tensión arterial cuando es administrado una vez al día a dosis de 5 a 10 mg. El efecto antihipertensivo es casi máximo al cabo de cuatro a seis semanas de tratamiento, pero puede seguir incrementándose hasta 12. Disminuyen las tensiones sistólica y diastólica en posición supina y de pie. No hay efecto ortostático importante y sólo una mínima diferencia en la altura del máximo de reducción de tensión.

Cuando torasemida es administrada por primera vez, la excreción urinaria diaria de sodio aumenta durante al menos una semana. Sin embargo, con la administración crónica la pérdida diaria de sodio se equilibra con la ingesta dietaria. Si la administración de torasemida se detiene de golpe, la tensión arterial vuelve a los niveles pretratamiento, sin sobrepasarlos, en el curso de unos días.

Torasemida ha sido administrada junto con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores del enzima conversor de angiotensina (ECA) y antagonistas del calcio. No han sido observadas interacciones adversas ni ha sido necesario ajuste alguno especial de la posología.

Del total de pacientes tratados con torasemida en los estudios clínicos realizados en Estados Unidos y Europa, no han sido observadas diferencias por edad en eficacia o seguridad entre pacientes jóvenes y mayores.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Farmacocinética y metabolismo:** La biodisponibilidad de los comprimidos de ISODIUR (torasemida) es de aproximadamente el 80%, con poca variación interindividual; el intervalo de confianza al 90% es 75% a 89%. El compuesto es absorbido con escaso metabolismo de primer paso, y la concentración sérica alcanza su máximo ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en el plazo de una hora tras administración oral. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva de

concentración sérica-tiempo (AUC) después de la administración oral son proporcionales a la dosis en el margen de 2.5 a 200 mg. La ingestión simultánea de alimentos retrasa el tiempo de  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 30 minutos, pero la biodisponibilidad global (AUC) y la actividad diurética permanecen inalteradas. La absorción es esencialmente inafectada por la insuficiencia renal o hepática.

El volumen de distribución de torasemida es de 12 a 15 litros en adultos normales o en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o insuficiencia cardiaca congestiva. En los pacientes con cirrosis hepática, el volumen de distribución es aproximadamente el doble.

La semivida de eliminación de torasemida en sujetos normales es de aproximadamente 3,5 horas. Torasemida es aclarada de la circulación tanto por metabolismo hepático (aproximadamente el 80% del aclaramiento total) como por excreción en la orina (aproximadamente el 20% del aclaramiento total en pacientes con función renal normal). En el humano el principal metabolito es el derivado ácido carboxílico, que es biológicamente inactivo. Dos de los metabolitos menores poseen cierta actividad diurética pero, a efectos prácticos, el metabolismo pone fin a la acción del compuesto.

Dado que torasemida se combina en gran medida con las proteínas plasmáticas (>99%) es muy pequeña la cantidad que llega a la orina tubular vía filtración glomerular. La mayor parte del aclaramiento renal de torasemida tiene lugar por secreción activa del compuesto por los túbulos proximales a la orina tubular.

El aclaramiento hepático y renal aparece reducido en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, probablemente por congestión hepática y disminución del caudal plasmático renal, respectivamente. El aclaramiento total de torasemida es de aproximadamente el 50% del que se registra en voluntarios sanos, y la semivida plasmática y AUC aparecen consonantemente aumentadas. Dado el menor aclaramiento renal, es liberada al lugar de acción intraluminal una fracción más pequeña de la dosis administrada de modo que, para una dosis dada, la natriuresis en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es menor que en sujetos normales.

En los pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento de torasemida aparece marcadamente disminuido, pero el aclaramiento plasmático total no resulta significativamente alterado. Es liberada al lugar intraluminal de acción una fracción menor de la dosis administrada y la acción natriurética del diurético queda reducida. Puede lograrse aún una respuesta diurética en la insuficiencia renal con dosis superiores. El aclaramiento plasmático total y la semivida de eliminación de torasemida siguen siendo normales en caso de disminución de la función renal porque la eliminación metabólica por el hígado permanece intacta.

En los pacientes con cirrosis hepática, el volumen de distribución, semivida plasmática y aclaramiento renal aparecen aumentados, pero el aclaramiento total sigue inalterado.

El perfil farmacocinético de torasemida en sujetos de edad avanzada sanos es similar al de los jóvenes salvo por la disminución del aclaramiento renal relacionada con el declive de la función renal con el paso de los años. No obstante, el aclaramiento plasmático total y la semivida de eliminación siguen inalterados.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

No se ha observado aumento global en la incidencia de tumores tras la administración a lo largo de toda la vida de torasemida a ratas y ratones a dosis de hasta 9 mg/kg/día (ratas) y 32 mg/kg/día (ratones). Considerando el peso corporal, estas dosis representan 27 a 96 veces la dosis humana de 20 mg; atendiendo a la superficie corporal la superan de 5 a 8 veces.

En el estudio con ratas, el grupo con posología alta reveló lesión del túbulo renal, inflamación intersticial y un aumento estadísticamente significativo en el número de adenomas y carcinomas renales. Sin embargo, la incidencia de tumores en este grupo no fue muy superior a la observada en controles históricos. Signos similares de lesión renal crónica no neoplásica han sido observados en estudios animales con dosis altas de otros diuréticos, como furosemida e hidroclorotiazida.

No ha sido detectada ninguna actividad mutagénica en ninguno de los ensayos in vivo e in vitro con torasemida y su principal metabolito humano. Los estudios realizados comprendían el ensayo Ames en bacterias (con y sin activación metabólica), ensayos de aberraciones cromosómicas e intercambios de cromátides hermanas en linfocitos humanos y de diferentes anomalías nucleares en células de la médula ósea de hámster y murina, en ensayos de síntesis ADN no programada en ratones y ratas, y otros más.

A dosis de hasta 25 mg/kg/día (75 veces la dosis humana de 20 mg por peso corporal; 13 veces esta dosis por superficie corporal), torasemida careció de efecto adverso sobre la actividad reproductora de las ratas machos o hembras.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa hidratada, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal y estearato magnésico.

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3 Periodo de validez**

ISODIUR HTA 2,5 mg comprimidos: 5 años

ISODIUR 5 mg comprimidos y ISODIUR 10 mg comprimidos: 4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se presentan en blisters de PVC-Aluminio.

Envases conteniendo: 30 comprimidos.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ITALFARMACO S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ISODIUR HTA 2,5 mg comprimidos                      N° registro: 60.801

ISODIUR 5 comprimidos                                      N° registro: 60.802

ISODIUR 10 comprimidos                                      N° registro: 60.803

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

ISODIUR HTA comprimidos: Fecha de la primera autorización: 01/05/1996

ISODIUR 5 mg comprimidos: Fecha de la primera autorización: 01/07/1995

ISODIUR 10 mg comprimidos: Fecha de la primera autorización: 01/07/1995

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2011