

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SUTRILNEO 5 mg comprimidos de liberación prolongada  
SUTRILNEO 10 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SUTRILNEO 5 mg: Cada comprimido contiene 5 mg de torasemida.  
SUTRILNEO 10 mg: Cada comprimido contiene 10 mg de torasemida.  
Excipientes: Cada comprimido de 5 mg contiene 45 mg (aproximadamente) de lactosa y cada comprimido de 10 mg contiene 90 mg (aproximadamente) de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

SUTRILNEO 5 mg: Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos y biconvexos.  
SUTRILNEO 10 mg: Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos y biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, solo o en combinación con otros antihipertensivos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos son para administración por vía oral. Se ingieren con suficiente cantidad de líquido y deben tragarse enteros, y no triturarse o masticarse. Los comprimidos pueden ser administrados en cualquier momento respecto de las comidas, a conveniencia.

**Hipertensión:** La dosis inicial habitual es de 5 mg diarios en dosis única. Si no se logra una reducción adecuada de la presión 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.

#### Ancianos

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

#### Niños

La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.

#### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal el aclaramiento renal de torasemida puede estar reducido. Por lo tanto, pueden ser necesarias dosis superiores para conseguir el efecto diurético deseado (ver 5.2).

#### Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave deberá considerarse que el mayor aclaramiento renal de torasemida se puede ver compensado con una menor natriuresis.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a las sulfonilureas o a alguno de los excipientes de los comprimidos.  
Pacientes anúricos.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Advertencias

**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 electrólitos 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 la torasemida.

**Ototoxicidad:** Han sido observados tinnitus y pérdida de audición (en general con carácter reversible) tras administración de torasemida por vía oral, aunque no es seguro que estos episodios sean atribuibles al principio activo. También ha sido observada ototoxicidad en estudios animales con la inducción de muy altos niveles plasmáticos de torasemida.

**Volemia y depleción de electrólitos:** Los pacientes tratados con diuréticos deben ser observados en cuanto a signos clínicos de desequilibrio electrolítico, hipovolemia o azoemia prerrenal, 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 electrólitos, hipovolemia o azoemia prerrenal, 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, torasemida fue administrada 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 insuficientes cardíacos congestivos, 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 electrólitos por vía oral y en los tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH.

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

#### Precauciones

##### **Valores de laboratorio:**

**Potasio:** En estudios con pacientes hipertensos torasemida disminuyó de forma leve los niveles séricos de potasio tras 12 semanas de tratamiento. En estudios comparativos con otros diuréticos, torasemida no

afectó de forma significativa los niveles séricos de potasio. En estudios a largo plazo, torasemida no alteró la potasemia (véase también información en 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 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 µmol/l) y de ácido úrico sérico 1,2 mg/dl (70 µmol/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 nmol/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 nmol/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, hematocrito 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.

**Advertencias sobre excipientes:**

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción****El efecto de torasemida sobre otros medicamentos:**

En pacientes con **hipertensión arterial esencial**, torasemida ha sido administrado conjuntamente con  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio e inhibidores de la ECA. 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 **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.

**El efecto de otros medicamentos sobre torasemida:**

**Salicilatos:** 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 se 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 disfunción renal.

**Indometacina:** 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 a torasemida en condiciones de restricción dietaria de sodio (50 mEq/día), pero no en presencia de una ingesta normal de sodio (150 mEq/día).

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

**Digoxina:** 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.

**Colestiramina:** 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 administrada oralmente. Si torasemida y colestiramina son usadas concomitantemente no es recomendable su administración simultánea.

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

**Litio:** 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.

**Antibióticos aminoglucosídicos y ácido etacrínico:** Se ha señalado que otros diuréticos aumentan el potencial ototóxico de los antibióticos aminoglucosídicos y del ácido etacrínico, en especial en presencia de función renal deficiente. Estas potenciales interacciones con torasemida no han sido estudiadas.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos de torasemida en mujeres embarazadas expuestas.

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

Torasemida no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario.

##### Lactancia

Se desconoce si torasemida se excreta en la leche humana. Dado que así ocurre con muchos compuestos, la administración de torasemida a la mujer en lactación debe proceder con precaución.

#### 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

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas a las frecuencias indicadas: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas.

<b>Trastornos nutricionales y del metabolismo:</b>	<i>Poco frecuentes:</i> Hipercolesterolemia, hiperlipemia, polidipsia.
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	<i>Frecuentes:</i> Mareo, Cefalea, somnolencia <i>Poco frecuentes:</i> Calambres en extremidades inferiores
<b>Trastornos cardíacos:</b>	<i>Poco frecuentes:</i> Extrasístoles, palpitaciones, taquicardia
<b>Trastornos vasculares:</b>	<i>Poco frecuentes:</i> Rubor facial.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</b>	<i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia nasal.
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	<i>Frecuentes:</i> Diarrea <i>Poco frecuentes:</i> Dolor abdominal, flatulencias.
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	<i>Frecuentes:</i> Aumento de la frecuencia miccional, poliuria, nicturia <i>Poco frecuentes:</i> Urgencia urinaria
<b>Trastornos generales y del lugar de administración:</b>	<i>Poco frecuentes:</i> Astenia, sed, debilidad, cansancio, hiperactividad,

nerviosismo

**Pruebas de laboratorio:**

*Poco frecuentes:*

Aumento de los valores de plaquetas.

Se debe tener en cuenta otras reacciones adversas descritas para torasemida de liberación inmediata como náuseas, vómitos, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hipovolemia, hipotensión, impotencia, trombosis de derivación, reacción cutánea y síncope.

#### 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, monodrogas, código ATC: C03C A04.

**Mecanismo de acción:** Estudios de micropunción en animales han revelado que 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:** Con esta formulación de liberación prolongada, la diuresis empieza aproximadamente en el plazo de 1 hora, alcanzando su máximo a las 3-6 horas y se mantiene unas 8 a 10 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.

En estudios controlados se ha visto que en los pacientes con hipertensión arterial esencial, torasemida reduce la presión arterial cuando es administrada 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 más. Disminuyen las presiones 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 presión. En un estudio en fase III en que se comparó la formulación de liberación inmediata de torasemida con la formulación de liberación prolongada, se demostró la no-inferioridad de esta última en el descenso de la presión arterial diastólica; siendo similares los descensos en la presión arterial sistólica. La formulación de liberación prolongada demostró una eficacia superior en el porcentaje de pacientes con presión arterial controlada ( $\text{PAS} < 140$  y  $\text{PAD} < 90$ ), tras 3 meses de tratamiento (64% en el grupo tratado con Torasemida liberación prolongada frente a 51% en el grupo tratado con Torasemida liberación inmediata,  $p=0,013$ ).

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 presión arterial vuelve a los niveles pretratamiento, sin sobrepasarlos, en el curso de unos días.

Torasemida ha sido administrada junto con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas del calcio e inhibidores del enzima conversor de angiotensina (ECA). 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

La formulación de torasemida en forma de comprimidos de liberación prolongada proporciona una liberación gradual del principio activo disminuyendo las fluctuaciones de los niveles sanguíneos del fármaco con relación a otras formulaciones de liberación inmediata.

### Absorción

La biodisponibilidad relativa de los comprimidos de liberación prolongada de torasemida con relación a los correspondientes de liberación inmediata, tras la administración de dosis múltiples, es de aproximadamente el 102%. El principio activo 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 y media tras administración oral. La ingestión simultánea de alimentos disminuye un 21 % la  $C_{m\acute{a}x}$  y la biodisponibilidad global (AUC) en un 11 %, pero a pesar de la reducción, el efecto de los alimentos sobre la magnitud de fármaco absorbido se considera irrelevante. La absorción no se altera en caso de insuficiencia renal o hepática.

### Distribución

Torasemida se une altamente a proteínas plasmáticas (>99%).

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.

### Metabolismo

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.

### Eliminación

La semivida de eliminación de torasemida en sujetos normales es de aproximadamente 4 horas. Torasemida es aclarado 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).

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 renal 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

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 en 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 a veces en controles históricos. Signos similares de lesión renal crónica no neoplásica han sido señalados en estudios animales con dosis altas de otros diuréticos, como furosemida e hidroclorotiazida.

No ha sido detectada ninguna actividad mutagénica en ninguno de los varios 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.

No se ha observado 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Goma guar  
Almidón de maíz (sin glúten)  
Dióxido de sílice coloidal  
Estearato de magnesio  
Lactosa



## **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

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

Los comprimidos se envasan en blisters de aluminio/PVC.

SUTRILNEO 5 mg: Envase con 30 y 500 (EC) comprimidos de liberación prolongada.  
SUTRILNEO 10 mg: Envase con 30 y 500 (EC) comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo a la normativa local.

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

Ferrer Internacional, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028 - Barcelona

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

SUTRILNEO 5 mg comprimidos de liberación prolongada: 67.986  
SUTRILNEO 10 mg comprimidos de liberación prolongada: 67.987

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

8 de Agosto de 2006

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

Junio de 2011