

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Torasemid-ratiopharm® 5 mg Tabletten****Torasemid-ratiopharm® 10 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Torasemid

Torasemid-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Torasemid.

Torasemid-ratiopharm® 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Torasemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Torasemid-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Weiße bis weißliche, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen und Prägung „915“ auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Torasemid-ratiopharm® 10 mg Tabletten

Weiße bis weißliche, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen und Prägung „916“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ödeme aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene:**

Die übliche Anfangsdosis ist die Einnahme von 5 mg einmal täglich. Diese Dosis stellt normalerweise auch die Erhaltungsdosis dar. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise auf bis zu 20 mg einmal täglich gesteigert werden.

Ältere Patienten:

Es gibt keine Informationen zu Dosisanpassungen bei älteren Patienten. Die Erfahrungen sind nicht ausreichend, um eine allgemeingültige Empfehlung abzugeben.

Kinder:

Es gibt keine Erfahrungen über die Anwendung von Torasemid bei Kindern.

Leber- und Niereninsuffizienz:

Es liegen nur begrenzte Informationen zu Dosisanpassungen bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz vor.

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind morgens unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Torasemid wird in der Regel als Langzeittherapie oder bis zur völligen Rückbildung der Ödeme angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonylharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- hepatisches Koma oder Präkoma
- Hypotonie
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls eine Hypokaliämie, Hyponatriämie oder Hypovolämie vorliegt, muss diese vor Behandlungsbeginn behoben werden.

Bei Miktionsstörungen (z. B. benigne Prostatahypertrophie) oder bei Herzrhythmusstörungen (z. B. sinuatrialer Block, AV-Block II. und III. Grades) ist Torasemid mit Vorsicht anzuwenden.

Unter der Langzeittherapie mit Torasemid sollten regelmäßige Kontrollen des Elektrolythaushalts (insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden oder Laxanzien behandelt werden) sowie der Blutzuckerwerte, der Harnsäure-, Kreatinin- und Lipidkonzentrationen im Blut und des Blutbildes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) erfolgen.

Patienten mit einer Neigung zu Hyperurikämie und Gicht sollten sorgfältig überwacht werden. Der Kohlenhydratstoffwechsel muss bei latentem oder manifestem Diabetes mellitus überwacht werden.

In den folgenden Fällen ist wegen unzureichender Erfahrungen mit der Torasemid-Behandlung Vorsicht geboten:

- pathologische Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts
- Begleittherapie mit Lithium, Aminoglykosiden oder Cephalosporinen
- Niereninsuffizienz, die durch nephrotoxische Substanzen verursacht wurde
- Kinder unter 12 Jahren
- krankhafte Veränderungen des Blutbildes (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz)

Die Anwendung von **Torasemid-ratiopharm®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Torasemid-ratiopharm®** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Torasemid-ratiopharm®** nicht einnehmen.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Herzglykosiden ist zu beachten, dass eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöhen kann.

Die kaliuretische Wirkung von Mineralo- und Glukokortikoiden und die hypokaliämische Wirkung von Laxanzien kann verstärkt werden.

Torasemid kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung anderer Antihypertensiva, insbesondere die von ACE-Hemmern, verstärken.

Die sequentielle oder kombinierte Behandlung oder die Einleitung einer neuen Begleitmedikation mit einem ACE-Hemmer kann zu starkem Blutdruckabfall führen. Dies lässt sich durch eine reduzierte Anfangsdosis des ACE-Hemmers und/oder durch eine reduzierte Torasemid-Dosis bzw. durch vorübergehendes Absetzen von Torasemid, 2 oder 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung, vermindern.

Torasemid kann die arterielle Ansprechbarkeit auf Pressorsubstanzen, wie z. B. Adrenalin und Noradrenalin, vermindern.

Torasemid kann die Wirkung von Antidiabetika vermindern.

Torasemid kann, insbesondere bei hoher Dosierung, die nephrotoxischen und ototoxischen Wirkungen von Aminoglykosid-Antibiotika sowie die Toxizität von Cisplatin-Präparaten und die nephrotoxischen Wirkungen von Cephalosporinen verstärken.

Die Wirkung von Curare-haltigen Muskelrelaxanzien und von Theophyllin kann verstärkt werden.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können, wahrscheinlich durch Hemmung der Prostaglandinsynthese, die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid abschwächen.

Probenecid kann durch die Hemmung der tubulären Sekretion die Wirkung von Torasemid vermindern.

Die Lithium-Serumkonzentrationen können erhöht und die kardio- und neurotoxischen Wirkungen von Lithium verstärkt werden.

Torasemid hemmt die renale Ausscheidung von Salicylaten. Dadurch erhöht sich bei Patienten unter hochdosierter Salicylattherapie das Risiko der Salicylattoxizität.

Die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und Colestyramin wurde beim Menschen nicht untersucht, aber in einer tierexperimentellen Studie war bei gleichzeitiger Gabe von Colestyramin die Resorption von oral gegebenem Torasemid vermindert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Wirkung von Torasemid auf den menschlichen Embryo vor.

Während Untersuchungen an Ratten keine teratogene Wirkung ergaben, wurde bei trächtigen Kaninchen und Ratten nach Gabe von hohen Dosen fetale und maternale Toxizität beobachtet. Torasemid passiert die Placentaschranke und verursacht Elektrolytstörungen. Außerdem besteht das Risiko der neonatalen Thrombozytopenie. Solange keine weiteren Daten verfügbar sind, darf Torasemid während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-

Abwägung eingenommen werden. Dabei darf nur die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über den Übergang von Torasemid in die Muttermilch bei Menschen oder Tieren vor. Daher darf Torasemid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck beeinflussen, müssen Patienten unter Behandlung mit Torasemid darauf hingewiesen werden, dass sie bei Auftreten von Schwindel oder ähnlichen Symptomen weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen dürfen. Dies gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herz-/Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Aufgrund einer Hämokonzentration können thromboembolische Komplikationen, Verwirrheitszustände, Hypotonie sowie kardiale und zentrale Zirkulationsstörungen (einschl. Ischämie des Herzens und des Hirns) auftreten. Diese können z. B. zu Arrhythmien, Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder Synkopen führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Verminderung der Thrombozyten, Erythrozyten und/oder Leukozyten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie bei gleichzeitiger kaliumarmer Ernährung, bei Erbrechen, Durchfall, nach übermäßigem Gebrauch von Abführmitteln sowie bei Patienten mit chronischer Leberfunktionsstörung
Nicht bekannt: Verstärkung einer metabolischen Alkalose, Muskelkrämpfe (insbesondere zu Therapiebeginn), Erhöhungen der Konzentration von Harnsäure und Glucose im Blut sowie der Blutfette (Triglyceride, Cholesterin)

In Abhängigkeit von der Dosierung und der Behandlungsdauer kann es zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes kommen, insbesondere z. B. zu Hypovolämie, Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche (insbesondere zu Therapiebeginn)
Gelegentlich: Parästhesien

Erkrankungen der Augen

Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörverlust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen (z. B. Inappetenz, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation), insbesondere zu Behandlungsbeginn
Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg bestimmter Leberenzymkonzentrationen (Gamma-GT) im Blut

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: allergische Reaktionen (z. B. Pruritus, Exantheme, Photosensibilität), schwere Hautreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Erhöhung der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Blut
Nicht bekannt: Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. aufgrund einer Prostatahypertrophie) kann eine vermehrte Harnproduktion zu Harnverhaltung und Überdehnung der Blase führen.

Hinweise:

Bei längerer Therapie mit Torasemid ist eine regelmäßige Kontrolle des Elektrolythaushaltes, insbesondere des Serum-Kaliums, durchzuführen.

Ebenfalls sind Glucose, Harnsäure, Kreatinin und Lipide im Blut in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Da es zu einem Anstieg der Blutglucose kommen kann, wird eine sorgfältige Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten mit latentem bzw. manifestem Diabetes mellitus empfohlen.

Ebenfalls ist das Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Besonders zu Beginn der Behandlung und bei älteren Patienten ist auf Anzeichen von Elektrolytverlust und Hämokonzentration zu achten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Ein typisches Vergiftungsbild ist nicht bekannt. Bei Überdosierung kann es zu einer deutlichen Diurese mit Gefahr eines Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes kommen. Mögliche Folgen sind: Somnolenz, Verwirrtheit, Blutdruckabfall und Kreislaufkollaps. Gastrointestinale Störungen können auftreten.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung erfordern eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Torasemid und eine gleichzeitige Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Sulfonamide, rein
ATC-Code: C03CA04

Torasemid ist ein Schleifendiuretikum. In niedriger Dosierung ähnelt es jedoch im pharmakodynamischen Profil den Thiaziden hinsichtlich Stärke und Dauer der Diurese. In höherer Dosierung induziert Torasemid eine rasche dosisabhängige Diurese mit einem höheren maximalen Effekt. Die maximale diuretische Aktivität von Torasemid wird 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei gesunden Probanden, die Dosierungen zwischen 5 und 100 mg erhalten, ist eine logarithmisch proportionale Zunahme der diuretischen Aktivität zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Torasemid wird nach oraler Anwendung rasch und annähernd vollständig resorbiert, maximale Serumkonzentrationen werden nach 1–2 Stunden erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beträgt 80–90 %.

Serumproteinbindung

Torasemid wird zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, während die Metaboliten M1, M3 und M5 zu 86 %, 95 % bzw. 97 % gebunden werden.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 16 Liter (V_z: 16 l).

Biotransformation

Torasemid wird durch schrittweise Oxidierung, Hydroxylierung oder Ringhydroxylierung zu den drei Metaboliten M1, M3 und M5 metabolisiert. Die Hydroxylmetaboliten sind diuretisch aktiv. Die Metaboliten M1 und M3 tragen zusammen ca. 10 % zur pharmakodynamischen Wirkung bei, während M5 inaktiv ist.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Torasemid und seinen Metaboliten beträgt bei gesunden Menschen 3–4 Stunden. Die Gesamt-Clearance von Torasemid ist 40 ml/min, die renale Clearance ca. 10 ml/min. Ungefähr 80 % der angewendeten Dosis wird in Form von Torasemid und seinen Metaboliten renaltubulär ausgeschieden (Torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3 %, M5 41 %).

Bei Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit von Torasemid unverändert, während die Halbwertszeiten der Metaboliten M3 und M5 verlängert sind. Torasemid und seine Metaboliten lassen sich weder durch Hämodialyse noch durch Hämofiltration in relevantem Umfang eliminieren.

Bei eingeschränkter Leberfunktion wurden erhöhte Torasemid-Plasmakonzentrationen beobachtet, wahrscheinlich infolge der beeinträchtigten Metabolisierung durch die Leber. Bei Herz- oder Leberinsuffizienz sind die Halbwertszeiten von Torasemid und des Metaboliten M5 leicht erhöht, eine Akkumulation ist aber unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den präklinischen Daten ergeben sich auf der Basis von Untersuchungen der Toxizität nach Einmaldosis sowie der Genotoxizität und der Kanzerogenität keine Anhaltspunkte für spezielle Risiken für den Menschen.

Die in den Toxizitätsstudien bei Hunden und Ratten unter hohen Dosierungen beobachteten Veränderungen sind einer überstarken pharmakodynamischen Wirkung (Diurese) zuzuschreiben. Bei diesen Veränderungen handelt es sich um: Gewichtsabnahme, Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen sowie Nierenveränderungen wie Tubuluserweiterung und interstitielle Nephritis. Alle durch das Arzneimittel induzierten Veränderungen erwiesen sich als reversibel.

Reproduktionstoxikologie: Bei Studien an Ratten ergaben sich keine teratogenen Wirkungen, aber bei trächtigen Kaninchen und Ratten wurde unter hohen Dosierungen eine fetale und maternale Toxizität beobachtet. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet. Torasemid passiert die Placentaschranke und verursacht Elektrolytstörungen.

Bei Mäusen gab es keine Anzeichen eines tumorigen Potenzials von Torasemid. Bei Ratten wurde bei den Weibchen unter hoher Dosierung eine signifikante Zunahme von Nierenadenomen und -karzinomen beobachtet. Das scheint aber für die humantherapeutischen Dosierungen nicht relevant zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit 30, 50 oder 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Torasemid-ratiopharm® 5 mg Tabletten
57688.00.00

Torasemid-ratiopharm® 10 mg Tabletten
57688.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt