

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 20 mg Torasemid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, oblonge Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungHinweis:

Diese Darreichungsform ist aufgrund ihres hohen Wirkstoffgehaltes nicht für den Behandlungsbeginn geeignet.

Dosierung

Die Therapie wird mit täglich 5 mg Torasemid begonnen. Diese Dosis stellt normalerweise auch die Erhaltungsdosis dar. Bei unzureichender Wirksamkeit kann in Abhängigkeit von dem Schweregrad des Krankheitsbildes die Dosis auf bis zu 20 mg Torasemid pro Tag gesteigert werden.

Die Behandlung mit 10 mg Torasemid ist angezeigt, wenn die Normaldosierung von 5 mg Torasemid pro Tag unzureichend wirkt. In diesen Fällen werden täglich 10 mg Torasemid eingenommen, in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes kann die Dosis auf bis zu 20 mg Torasemid gesteigert werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen, da die Plasmakonzentrationen von Torasemid erhöht sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten keine abweichenden Dosierungsempfehlungen. Ausreichende vergleichende Untersuchungen zwischen älteren und jüngeren Patienten liegen jedoch nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Torasemid vor. Torasemid sollte daher nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit morgens eingenommen werden. Die biologische Verfügbarkeit von Torasemid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten wird in der Regel als Langzeitbehandlung

oder bis zum Rückgang der Ödeme angewendet.

4.3 Gegenanzeigen**Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonylharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- Coma oder Praecoma hepaticum
- Hypotonie
- Hypovolämie
- Hyponatriämie, Hypokaliämie
- erheblichen Miktionsstörungen (z. B. auf Grund von Prostatahypertrophie)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungDa bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte **Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten** nicht angewendet werden bei:

- Gicht
- kardialen Arrhythmien (z. B. SA-Block, AV-Block II. oder III. Grades)
- krankhaften Veränderungen des Säure-/Basen-Haushaltes
- gleichzeitiger Lithium-, Aminoglykosid- oder Cephalosporin-Therapie
- krankhaften Veränderungen des Blutbildes (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz)
- Niereninsuffizienz aufgrund nephrotoxischer Substanzen
- Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von **Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Torasemid verstärkt die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel, insbesondere die von ACE-Hemmern. Wenn ACE-Hemmer zusätzlich oder unmittelbar im Anschluss an eine Therapie mit Torasemid gegeben werden, kann ein übermäßiger Blutdruckabfall erfolgen.

Ein durch Torasemid verursachter Kaliummangel kann zu vermehrten und verstärkten Nebenwirkungen von gleichzeitig gegebenen Digitalis-Präparaten führen.

Torasemid kann die Wirkung von Antidiabetika vermindern.

Probenecid und nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) können die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid abschwächen.

Bei hoch dosierter Salicylat-Therapie kann deren toxische Wirkung auf das zentrale

Nervensystem durch Torasemid verstärkt werden.

Torasemid kann, insbesondere bei hoch dosierter Therapie, zu einer Verstärkung folgender Nebenwirkungen führen:

Oto- und nephrotoxische Wirkungen von Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Kanamycin, Gentamycin, Tobramycin), zytostatisch wirksamen Platinderivaten sowie nephrotoxische Wirkungen von Cephalosporinen.

Torasemid kann die Wirkungen von Theophyllin sowie die muskelerschlaffende Wirkung von curareartigen Arzneimitteln verstärken.

Laxanzien sowie Mineralo- und Glucocorticoide können einen durch Torasemid bedingten Kaliumverlust verstärken.

Bei gleichzeitiger Therapie mit Torasemid und Lithium kann es zu einem Anstieg der Lithium-Serumkonzentration und somit zu verstärkten Wirkungen und Nebenwirkungen des Lithiums kommen.

Torasemid kann die gefäßverengende Wirkung von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, Noradrenalin) vermindern.

Eine gleichzeitige Colestyramin-Therapie kann die Resorption von Torasemid p.o. und somit dessen Wirkung vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen bezüglich der Wirkung von Torasemid auf den menschlichen Embryo oder Feten vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Torasemid war im Tierexperiment plazentagängig (siehe Abschnitt 5.3).

Solange keine weiteren Daten verfügbar sind, darf Torasemid während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verabreicht werden. Dabei darf nur die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden.

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta und damit das intrauterine Wachstum beeinträchtigen können. Falls Torasemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren verabreicht werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Foeten genau zu überwachen.

Es liegen keine Daten zum Übergang von Torasemid in die Muttermilch bei Menschen oder Tieren vor. Daher ist die Anwendung von Torasemid während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls die Anwendung während der Stillzeit unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

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

Torasemid kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparate-

wechsel oder zu Beginn einer Zusatzmedikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit *Torasemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten* können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

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: Xerostomie, Parästhesien

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörverlust

Herz-Kreislaferkrankungen

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 Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen (z. B. Inappetenz, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, 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. Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. aufgrund einer Prostatahypertrophie) kann eine vermehrte Harnproduktion zu einer 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 latenter 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 der Intoxikation

Ein typisches Vergiftungsbild ist unbekannt. Bei Überdosierung kann es zu einer starken Diurese mit der Gefahr von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten, eventuell zu Somnolenz, Verwirrheitssyndrom, symptomatischer Hypotension, Kreislaufkollaps und gastrointestinalen Symptomen kommen.

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Symptome der Intoxikation schwinden in der Regel durch Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels und gleichzeitige Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution (Kontrolle!).

Torasemid ist nicht dialysierbar und somit beschleunigt eine Hämodialyse nicht seine Elimination.

Therapie bei Hypovolämie:

Volumensubstitution

Therapie bei Hypokaliämie:

Kaliumsubstitution

Therapie bei Kreislaufkollaps:

Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie

Sofortmaßnahmen bei anaphylaktischem Schock

Bei den ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria oder Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose):

- venösen Zugang schaffen
- neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff!
- falls nötig sind weitere, ggf. auch intensivmedizinische Maßnahmen (u. a. Gabe von Epinephrin, Volumenersatzmittel, Glukokortikoid) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Schleifendiuretikum/Saluretikum

ATC-Code: C03CA04

Torasemid wirkt saluretisch aufgrund einer Hemmung der renalen Natrium- und Chloridrückresorption im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife.

Beim Menschen setzt die diuretische Wirkung nach i. v. und oraler Gabe schnell ein mit einem Wirkungsmaximum innerhalb der ersten Stunde bzw. nach 2–3 Stunden und hält bis zu 12 Stunden an. Bei gesunden Probanden wurde im Dosisbereich 5–100 mg eine zum Logarithmus der Dosis proportionale Diuresesteigerung („High-ceiling-Aktivität“) beobachtet. Eine Diuresesteigerung kann auch dann erfolgen, wenn andere harntreibende Medikamente (z. B. distal wirkende Thiazide) nicht mehr ausreichend wirken, z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Aufgrund dieser Eigenschaften führt Torasemid zu einer Ausschwemmung von Ödemen. Bei Herzinsuffizienz bewirkt Torasemid eine Verbesserung der Symptomatik und durch Senkung der Vor- und Nachlast eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen des Myokards.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid setzt nach oraler Gabe langsam in der ersten Behandlungswoche ein, der maximale blutdrucksenkende Effekt wird spätestens nach ca. 12 Wochen erreicht. Torasemid senkt den Blutdruck über eine Reduktion des peripheren Widerstandes. Dieser Effekt wird auf die Normalisierung einer gestörten Elektrolytbalance zurückgeführt, und zwar hauptsächlich auf eine Reduktion der bei Hypertonikern erhöhten Aktivität der freien Ca^{2+} -Ionen in den Zellen der arteriellen Gefäßmuskulatur. Dadurch wird vermutlich die erhöhte Kontraktilität bzw. Ansprechbarkeit der Gefäße auf körpereigene pressorische Substanzen, z. B. Katecholamine, reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

1. Resorption und Verteilung

Torasemid wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert, der maxi-

male Serumspiegel nach 1–2 Stunden erreicht.

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 80–90 %, ein First-pass-Effekt liegt unter der Annahme einer vollständigen Resorption bei maximal 10–20 %.

Aus den Daten zweier Studien geht übereinstimmend hervor, dass nach Nahrungsaufnahme die (zeitabhängige) Absorptionsrate von Torasemid zwar vermindert (niedrigere C_{max} sowie erhöhte t_{max} -Werte), die Gesamtresorption von Torasemid durch die Nahrungsaufnahme jedoch nicht beeinträchtigt wird.

Torasemid ist zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, die Metaboliten M1, M3 und M5 zu 86 %, 95 % und 97 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) liegt bei 16 l.

2. Biotransformation

Torasemid wird beim Menschen zu den 3 Metaboliten M1, M3 und M5 metabolisiert. Für das Auftreten weiterer Metabolite gibt es keine Hinweise. Die Metabolite M1 und M5 entstehen durch stufenweise Oxidation der Methylgruppe am Phenylring bis zur Carbonsäure, Metabolit M3 durch Ringhydroxylierung.

Die im Tierversuch gefundenen Metaboliten M2 und M4 konnten beim Menschen nicht nachgewiesen werden.

Torasemid und seine Metaboliten sind durch eine dosislineare Kinetik gekennzeichnet, d. h. maximale Serumkonzentration und Flächen unter den Serumspiegelkurven nehmen proportional zur Dosis zu.

3. Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Torasemid und seinen Metaboliten beträgt bei Gesunden 3–4 Stunden. Die totale Clearance von Torasemid liegt bei 40 ml/min, die renale Clearance bei ca. 10 ml/min.

Ca. 80 % der verabreichten Dosis werden beim gesunden Probanden als Torasemid und Metaboliten im Urin wieder gefunden mit folgender mittlerer prozentualer Verteilung: Torasemid ca. 24 %, Metabolit M1 ca. 12 %, Metabolit M3 ca. 3 %, Metabolit M5 ca. 41 %. Der Hauptmetabolit M5 ist diuretisch unwirksam, den wirksamen Metaboliten M1 und M3 sind zusammen ca. 10 % der pharmakodynamischen Wirkung zuzuschreiben.

Bei Niereninsuffizienz sind die totale Clearance und die Eliminationshalbwertszeit von Torasemid unverändert, die Halbwertszeit von M3 bzw. M5 verlängert. Das pharmakodynamische Verhalten bleibt jedoch unverändert, die Wirkdauer wird vom Schweregrad der Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Torasemid und seine Metaboliten werden nicht nennenswert mittels Hämodialyse oder Hämofiltration eliminiert.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung bzw. Herzinsuffizienz sind die Eliminationshalbwertszeiten von Torasemid und Metabolit M5 geringfügig verlängert, die im Urin ausgeschiedenen Substanzmengen entsprechen weitgehend denen bei Gesunden.

Eine Kumulation von Torasemid und Torasemid-Metaboliten ist daher nicht zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Anwendung beim Menschen.

Bei reproduktionstoxikologischen Studien ergaben sich keine teratogenen Wirkungen an Ratten, jedoch wurde bei trächtigen Kaninchen und Ratten unter hohen Dosierungen eine fetale und maternale Toxizität beobachtet. Bei Ratten konnte die Plazentaängigkeit von Torasemid gezeigt werden. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Bliester

30 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

69546.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt