

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Torase-
mid AL 5 mg Tabletten
Torase-
mid AL 10 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative
Zusammensetzung**

*Torase-
mid AL 5 mg Tabletten*
1 Tablette enthält 5 mg Torase-
mid.

*Torase-
mid AL 10 mg Tabletten*
1 Tablette enthält 10 mg Torase-
mid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

*Torase-
mid AL 5 mg Tabletten*

Weißer bis nahezu weißer, runder, bikonvexer
Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen
Seite und der Prägung „915“ auf der anderen
Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen
geteilt werden.

*Torase-
mid AL 10 mg Tabletten*

Weißer bis nahezu weißer, runder, bikonvexer
Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen
Seite und der Prägung „916“ auf der anderen
Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der
Tablette, um das Schlucken zu erleichtern,
und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Vorbeugung des Wieder-
auftretens kardialer Ödeme und/oder Ergü-
sse aufgrund einer Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Die Therapie wird mit täglich 5 mg Torase-
mid begonnen. Diese Dosis stellt normaler-
weise auch die Erhaltungsdosis dar.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann in
Abhängigkeit von dem Schweregrad des
Krankheitsbildes die Dosis bis auf 20 mg
Torase-
mid pro Tag gesteigert werden.

Die Behandlung mit 10 mg Torase-
mid ist angezeigt, wenn die Normaldosierung von
5 mg Torase-
mid pro Tag unzureichend wirkt.

In diesen Fällen werden täglich 10 mg Torase-
mid eingenommen, in Abhängigkeit vom
Schweregrad des Krankheitsbildes kann die
Dosis auf bis zu 20 mg Torase-
mid gesteigert werden.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist Vor-
sicht geboten, da die Plasmakonzentrationen
von Torase-
mid erhöht sein können
(siehe Abschnitt 5.2).

Kinder unter 12 Jahren

Bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine
Erfahrungen zur Anwendung von Torase-
mid

vor. Torase-
mid sollte daher nicht bei Kindern
angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas
Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

Die biologische Verfügbarkeit von Torase-
mid ist unabhängig von der Nahrungsauf-
nahme.

Dauer der Anwendung

Torase-
mid wird in der Regel als Langzeitbe-
handlung oder bis zum Rückgang der Öde-
me eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Torase-
mid AL darf nicht eingenommen wer-
den bei:

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Da bisher keine ausreichenden Therapieer-
fahrungen vorliegen, sollte Torase-
mid 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 Cephalosporintherapie
- krankhaften Veränderungen des Blutbil-
des (z.B. Thrombozytopenie oder Anämie
bei Patienten ohne Niereninsuffizienz)
- Niereninsuffizienz aufgrund nephrotoxi-
scher Substanzen
- Kindern unter 12 Jahren.

Dopingkontrollen

Die Einnahme von Torase-
mid AL kann bei
Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen
führen.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patien-
ten mit der seltenen hereditären Galactose-
Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-
Galactose-Malabsorption sollten Torase-
mid AL nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

Folgende Wechselwirkungen dieser Arznei-
mittel müssen beachtet werden:

Torase-
mid verstärkt die Wirkung anderer
blutdrucksenkender Arzneimittel, insbeson-
dere die von ACE-Hemmern. Wenn ACE-
Hemmer zusätzlich oder unmittelbar im An-
schluss an eine Therapie mit Torase-
mid gegeben werden, kann ein übermäßiger
Blutdruckabfall erfolgen.

Ein durch Torase-
mid verursachter Kalium-
mangel kann zu vermehrten und verstärkten
Nebenwirkungen von gleichzeitig gegebene-
nen Digitalispräparaten führen.

Torase-
mid kann die Wirkung von Antidiabe-
tika vermindern.

Probenecid und nichtsteroidale Antiphlo-
gistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure)
können die diuretische und blutdrucksen-
kende Wirkung von Torase-
mid abschwächen.

Bei hoch dosierter Salicylattherapie kann
deren toxische Wirkung auf das zentrale
Nervensystem durch Torase-
mid verstärkt werden.

Torase-
mid kann, insbesondere bei hoch
dosierter Therapie, zu einer Verstärkung fol-
gender Nebenwirkungen führen: Oto- und
nephrotoxische Wirkungen von Aminogly-
kosid-Antibiotika (z.B. Kanamycin, Gentamy-
cin, Tobramycin), zytostatisch wirksamen
Platinderivaten sowie nephrotoxische Wir-
kungen von Cephalosporinen.

Torase-
mid kann die Wirkungen von Theo-
phyllin sowie die Muskel erschlaffende Wir-
kung von Curare-artigen Arzneimitteln ver-
stärken.

Laxanzien sowie Mineralo- und Glukokorti-
koide können einen durch Torase-
mid be-
dingten Kaliumverlust verstärken.

Bei gleichzeitiger Therapie mit Torase-
mid und Lithium kann es zu einem Anstieg der
Lithium-Serumkonzentration und somit zu
verstärkten Wirkungen und Nebenwirkun-
gen des Lithiums kommen.

Torase-
mid kann die gefäßverengende Wir-
kung von Katecholaminen (z.B. Adrenalin,
Noradrenalin) vermindern.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Solange keine weiteren Daten verfügbar
sind, darf Torase-
mid während der Schwang-
erschaft nur bei zwingender Indikation ver-
abreicht werden. Dabei darf nur die nied-
rigste wirksame Dosis eingesetzt werden.

Diuretika sind für die routinemäßige Thera-
pie von Hypertonie und Ödemen in der
Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die
Perfusion der Plazenta und damit das intra-
uterine Wachstum beeinträchtigen können.
Falls Torase-
mid bei Herz- oder Niereninsuf-
fizienz der Schwangeren verabreicht werden
muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie
das Wachstum des Fötus genau zu über-
wachen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von
Torase-
mid in die Muttermilch bei Menschen
oder Tieren vor. Daher ist die Anwendung
von Torase-
mid während der Stillzeit kontra-
indiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls die An-
wendung während der Stillzeit unumgänglich
ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit 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 Präparatwechsel oder zu Beginn einer Zusatzmedikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Torasemid AL können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

Herz-/Kreislaufkrankungen

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebe/Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen/Elektrolyte

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, bei Durchfall, nach übermäßigem Gebrauch von Ab-

führmitteln 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Hinweis:

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 der Intoxikation
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 Diureseseigerung („High-ceiling-Aktivität“) beobachtet. Eine Diureseseigerung 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 Ca²⁺-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

Resorption und Verteilung

Torasemid wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert, der maximale 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_z) liegt bei 16 l.

Metabolismus

Torasemid wird beim Menschen zu den drei Metaboliten M1, M3 und M5 metabolisiert. Für das Auftreten weiterer Metaboliten gibt es keine Hinweise. Die Metaboliten 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.

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 wiedergefunden 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 Plazentagängigkeit von Torasemid gezeigt werden. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blistertabletten

Torasemid AL 5 mg Tabletten

OP mit 30 Tabletten
OP mit 50 Tabletten
OP mit 100 Tabletten

Torasemid AL 10 mg Tabletten

OP mit 30 Tabletten
OP mit 50 Tabletten
OP mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Torasemid AL 5 mg Tabletten
53768.00.00

Torasemid AL 10 mg Tabletten
53768.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

08. April 2005

10. Stand der Information

September 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin