

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg Tabletten

Torasemid-ratiopharm[®] 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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:

Jede Tablette *Torasemid-ratiopharm 5 mg* enthält 58,4 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Tablette *Torasemid-ratiopharm 10 mg* enthält 116,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Torasemid-ratiopharm 5 mg Tabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen und Prägung „915“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Torasemid-ratiopharm 10 mg Tabletten

Weiß 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 Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die übliche Anfangsdosis ist die einmal tägliche Einnahme von 5 mg. Diese Dosis stellt normalerweise auch die Erhaltungsdosis dar.

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.

Ältere Menschen

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

Leberinsuffizienz

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden, da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Torasemid ist bei Patienten mit Coma hepaticum kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites erforderlich. Extreme Vorsicht ist erforderlich, falls Torasemid bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie in der Vorgeschichte angewendet wird.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit renaler Insuffizienz ist die Clearance reduziert, die Gesamtplasmakonzentration ist jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Torasemid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind am Morgen unzerkaut 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 bis zur Besserung oder Aufhebung dieses Zustandes
- Hypotonie
- Hypovolämie
- Hyponatriämie
- Hypokaliämie
- erhebliche Miktionsstörungen (z. B. aufgrund von Prostatahyperplasie)
- Stillzeit
- Gicht
- Herzrhythmusstörungen (z. B. SA-Block, AV-Block II. oder III. Grades)
- gleichzeitige Aminoglykosid- oder Cephalosporintherapie
- Niereninsuffizienz aufgrund nephrotoxischer Substanzen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Torasemid vorliegen, ist Vorsicht geboten bei:

- krankhaften Veränderungen des Säure-/Basen-Haushaltes
- krankhaften Veränderungen des Blutbildes (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz)

Miktionsstörungen müssen vor dem Behandlungsbeginn mit Torasemid korrigiert werden.

Hinweis:

Bei Langzeitbehandlung mit Torasemid ist die regelmäßige Kontrolle des Elektrolytgleichgewichtes (insbesondere Serum-Kalium und besonders bei Patienten, die gleichzeitig mit Digitalis-Glycosiden, Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden oder Laxantien behandelt werden), sowie von Glucose, Harnsäure, Kreatinin und Lipiden im Blut zu empfehlen.

Da es zu einem Anstieg der Blutglucose kommen kann, sollte bei latentem oder manifestem Diabetes mellitus der Kohlenhydratstoffwechsel überwacht werden.

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 Elektrolytmangel und Hämokonzentration zu achten.

Bei Patienten mit Arrhythmien kann die Verabreichung von Schleifendiuretika durch Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen (Kalium, Natrium, Kalzium und Magnesium) ein möglicherweise lebensbedrohliches Risiko auslösen. Es sollte eine regelmäßige Blutkontrolle der Elektrolytzusammensetzung erfolgen.

Doping

Die Anwendung von Torasemid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Torasemid als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung Ihrer Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Torasemid-ratiopharm* nicht einnehmen.

Natrium

Torasemid-ratiopharm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

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

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

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

Die Folge- oder Kombinationsbehandlungen bzw. die Aufnahme einer neuen gleichzeitigen Therapie mit einem ACE-Hemmer kann zu schwerer Hypotonie führen. Dieser Effekt kann durch Reduzierung der Anfangsdosis des ACE-Hemmers und/oder durch Reduzierung bzw. vorübergehendes Absetzen der Torasemiddosis, 2 oder 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie, minimiert werden.

Das Risiko einer ACE-induzierten Niereninsuffizienz kann erhöht sein.

Torasemid kann die arterielle Reaktionsfähigkeit gegenüber vasokonstriktorisches Mitteln, wie z. B. Adrenalin und Noradrenalin, verringern.

Torasemid kann die Wirkung von Antidiabetika verringern.

Besonders in hohen Dosierungen kann Torasemid die nephrotoxischen und ototoxischen Wirkungen von Aminoglycosid-Antibiotika (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin), die zytotoxischen Wirkungen von Platinderivaten und die nephrotoxischen Wirkungen von Cephalosporinen verstärken.

Torasemid kann die Wirkung von Theophyllin und curarehaltigen Muskelrelaxantien beeinflussen (Verstärkung oder Abschwächung). Eine Überwachung des Serum-Theophyllinspiegels wird empfohlen.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) können die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid reduzieren, wahrscheinlich durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Diuretika können das Risiko eines NSAID-induzierten Nierenversagens erhöhen.

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

Bei gleichzeitiger Therapie mit Torasemid und Lithium können die Lithium-Serum-Konzentration sowie die kardio- und neurotoxischen Wirkungen von Lithium erhöht werden.

Torasemid hemmt die renale Ausscheidung von Salicylaten und erhöht das Risiko von neurotoxischen Wirkungen der Salicylate bei Patienten, die hohe Salicylatdosen erhalten. Zusätzlich ist das Risiko von rezidivierenden Gichtattacken bei Patienten, die Salicylate einnehmen, erhöht.

Die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und Colestyramin kann die Resorption von Torasemid p.o. und somit dessen Wirkung vermindern.

Torasemid ist ein Substrat für Cytochrom P450 CYP2C8 und CYP2C9. Es kann zu einer Wechselwirkung zwischen den Liganden für dasselbe Enzym kommen. Daher sollte eine gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die ebenfalls durch diese Cytochrom-Isoformen katalysiert werden, genau überwacht werden, um unerwünschte Serumspiegel dieser Arzneimittel zu vermeiden. Diese Wechselwirkung wurde für Cumarinderivate nachgewiesen. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln kann bei Substanzen mit einer geringen therapeutischen Breite kritisch sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen beim Menschen zur Wirkung von Torasemid auf den Embryo und Fötus vor.

Während Untersuchungen an Ratten keine teratogene Wirkung ergeben haben, wurden fetale und maternale Toxizität nach hohen Dosen bei tragenden Kaninchen und Ratten beobachtet.

Torasemid-ratiopharm® 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

Torasemid passiert die Plazentaschranke und verursacht Elektrolytstörungen. Außerdem besteht das Risiko der neonatalen Thrombozytopenie. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, darf Torasemid während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingenommen 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 Fötus genau zu überwachen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Torasemid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Schleifendiuretika können die Milchbildung verringern. Daher darf Torasemid während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Torasemid zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck verändern, sollten mit Torasemid behandelte Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu unterlassen, wenn sie unter Schwindelgefühl oder entsprechenden Symptomen leiden. Dies gilt besonders zu Beginn der Behandlung, bei Erhöhung der Dosis, Präparatewechsel, zu Beginn einer Zusatzmedikation oder wenn gleichzeitig Alkohol konsumiert wird.

4.8 Nebenwirkungen

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

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000, < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000, < 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: | Hypokaliämie bei gleichzeitiger kaliumarmer Ernährung, Erbrechen, Durchfall, nach übermäßigem Gebrauch von Abführmitteln sowie bei Patienten mit chronischer Leberfunktionsstörung, Verstärkung einer metabolischen Alkalose. In Abhängigkeit von der Dosierung und der Behandlungsdauer kann es zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes kommen, z. B. Hypovolämie, Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie. |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig: | Kopfschmerzen, Schwindel |
| Gelegentlich: | Parästhesie |
| Nicht bekannt: | Zerebrale Ischämie, Verwirrtheit |
| Augenerkrankungen | |
| Sehr selten: | Sehstörungen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Sehr selten: | Tinnitus, Hörverlust |

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

| | |
|---|---|
| Herzerkrankungen | |
| Sehr selten: | Aufgrund einer Hämokonzentration können Hypotonie sowie kardiale und zentrale Zirkulationsstörungen (einschl. Ischämie des Herzens) auftreten. Diese können z. B. zu Arrhythmie, Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder Synkopen führen. |
| Gefäßkrankungen | |
| Sehr selten: | Thromboembolische Komplikationen aufgrund einer Hämokonzentration |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | |
| Häufig: | Gastrointestinale Symptome (z. B. Appetitverlust, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung), insbesondere zu Behandlungsbeginn |
| Gelegentlich: | Xerostomie |
| Sehr selten: | Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Häufig: | Anstieg bestimmter Leberenzymkonzentrationen (Gamma-Glutamyltransferase) im Blut |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Sehr selten: | Allergische Reaktionen (z. B. Pruritus, Ausschlag), Photosensibilität, schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Häufig: | Muskelkrämpfe (insbesondere zu Therapiebeginn) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Gelegentlich: | Erhöhung der Konzentration 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. |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig: | Müdigkeit, Schwäche (insbesondere zu Therapiebeginn) |
| Untersuchungen | |
| Häufig: | Erhöhungen der Konzentration von Harnsäure und Glucose im Blut sowie erhöhte Blutfette (Triglyceride, Cholesterin) |

Einfluss auf Laborparameter

Kalium

Nach der Verabreichung von 2,5 und 5 mg Torasemid über 12 bis 14 Wochen lag die mittlere Erniedrigung der Serum-Konzentration zwischen 0,2 und 0,3 mM/l. Die maximale mittlere Erniedrigung nach der Verabreichung von 10 mg Torasemid über einen Zeitraum von 6 Wochen lag bei 0,39 mM/l und bei der Verabreichung von 40 mg Torasemid über einen Zeitraum von 6 Wochen bei 0,42 mM/l (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es ist kein typisches Vergiftungsbild bekannt. Bei Auftreten von Überdosierung kann es zu ausgeprägter Diurese mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlust kommen. Das kann zu Schläfrigkeit und Verwirrtheit, niedrigem Blutdruck und Kreislaufkollaps führen. Gastrointestinale Störungen können auftreten.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Symptome einer Überdosierung schwinden in der Regel durch Dosisreduktion oder Absetzen von Torasemid und gleichzeitige Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution (Kontrolle!).

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

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

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, gegebenenfalls auch intensivmedizinische Maßnahmen (u. a. Gabe von Epinephrin, Volumenersatzmittel, Glukokortikoid) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: High-ceiling Diuretika, Sulfonamide, rein
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 bis 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 Arzneimittel (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

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Torasemid schnell und fast vollständig resorbiert, und die höchsten Serumwerte werden nach ein bis zwei Stunden erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beträgt 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) Resorptionsrate von Torasemid zwar vermindert (niedrigere C_{max} - sowie erhöhte t_{max} -Werte), die Gesamtresorption von Torasemid durch die Nahrungsaufnahme jedoch nicht beeinträchtigt wird.

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

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 16 l (V_z: 16 l).

Biotransformation

Torasemid wird zu den drei Metaboliten M1, M3 und M5 metabolisiert. Für das Auftreten weiterer Metaboliten 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-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

Elimination

Die Halbwertszeit von Torasemid und seinen Metaboliten beträgt bei Gesunden drei bis vier Stunden. Die totale Clearance von Torasemid liegt bei 40 ml/min, die renale Clearance bei ca. 10 ml/min.

Torasemid wird über eine Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung über die Nieren der unveränderten Substanz und ihrer Metabolite eliminiert.

Etwa 80 % der angewendeten Dosis werden als Torasemid und Metaboliten in den Nierentubulus ausgeschieden (Torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3 %, M5 41 %). Den Metaboliten M1 und M3 werden ca. 10 % der pharmakodynamischen Wirkung zugeschrieben, wohingegen M5 unwirksam ist.

Bei Nierenversagen bleibt die Eliminations-Halbwertszeit von Torasemid unverändert, die Halbwertszeiten der Metaboliten M3 und M5 werden dagegen erhöht. Die pharmakodynamischen Eigenschaften bleiben jedoch unverändert, die Wirkdauer wird vom Schweregrad der Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Torasemid und seine Metaboliten werden durch Hämodialyse und Hämofiltration nur zu einem unwesentlichen Teil entfernt.

Bei Patienten mit Herz- oder Leberinsuffizienz kommt es zu einer geringfügigen Erhöhung der Halbwertszeit von Torasemid und des Metaboliten M5, aber die im Urin ausgeschiedenen Substanzmengen entsprechen weitgehend denen bei Gesunden. Eine Akkumulation von Torasemid und Torasemid-Metaboliten ist unwahrscheinlich.

Linearität/Nicht-Linearität

Torasemid und seine Metaboliten sind durch eine dosis-lineare Kinetik gekennzeichnet, d. h., die maximalen Serumkonzentrationen und die Flächen unter den Serumkonzentrations-Kurven nehmen proportional mit der Dosis zu.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Mutagenität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie: Studien bei Ratten haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt, nach hohen Dosierungen wurde jedoch bei tragenden Kaninchen und Ratten eine fetale und maternale Toxizität beobachtet. Bei Ratten konnte Plazentatoxizität von Torasemid gezeigt werden. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet.

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 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Torasemid-ratiopharm[®] 5 mg/10 mg Tabletten

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

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 ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig