

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Torasemid AL 200 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 200 mg Torasemid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendung von Torasemid AL 200 mg ist ausschließlich bei Patienten mit stark verminderter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 20 ml/min und/ oder Serum-Kreatinin-Konzentration größer als 6 mg/dl) angezeigt:

- Zur Aufrechterhaltung einer Rest-Diurese bei schwerer Niereninsuffizienz – auch unter Dialyse, falls eine nennenswerte Rest-Diurese vorliegt (mehr als 200 ml/ 24 Std.) –, wenn Ödeme, Ergüsse und/ oder Bluthochdruck bestehen.

Hinweis:

Torasemid AL 200 mg nur bei stark eingeschränkter, nicht bei normaler Nierenfunktion verwenden!

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell entsprechend dem Schweregrad der Niereninsuffizienz erfolgen.

Die Therapie sollte mit ¼ Tablette Torasemid AL 200 mg (entspr. 50 mg Torasemid) täglich begonnen werden. Bei ungenügender Harnausscheidung ist eine Dosissteigerung auf täglich ½ Tablette Torasemid AL 200 mg (entspr. 100 mg Torasemid) bis max. 1 Tablette Torasemid AL 200 mg (entspr. 200 mg Torasemid) möglich.

Hinweis zur Tablettenteilung:

Durch Auflegen der Tablette auf eine harte Unterlage, mit der Kreuzbruchkerbe nach oben, wird die Teilung der Tablette erleichtert.

Hinweis:

Während der Behandlung mit Torasemid AL 200 mg ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung des Patienten erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen, da die Plasmakonzentrationen von Torasemid erhöht sein können.

Ältere Patienten

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

Kinder unter 12 Jahren

Bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Torasemid vor. Torasemid 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 Torasemid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Torasemid AL 200 mg wird in der Regel als Langzeitbehandlung oder bis zum Rückgang der Ödeme angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

Torasemid AL 200 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Torasemid, Sulfonylharnstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Nierenversagen mit Anurie,
- Coma oder Praecoma hepaticum,
- Hypotonie,
- Hypovolämie,
- Hyponatriämie, Hypokaliämie,
- erheblichen Miktionsstörungen (z.B. auf Grund von Prostatahypertrophie),
- Stillzeit,
- normaler oder nur mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance größer als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin-Konzentration weniger als 3,5 mg/dl), da die Gefahr eines übermäßigen Wasser- und Elektrolytverlustes besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Torasemid AL 200 mg 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 Blutbildes (z.B. Thrombozytopenie oder Anämie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz),
- Niereninsuffizienz aufgrund nephrotoxischer Substanzen,
- Kindern unter 12 Jahren,
- Kreatinin-Clearance zwischen 20 ml und 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin-Konzentration zwischen 3,5 mg und 6 mg/dl,
- Serum-Kreatinin-Konzentrationen zwischen 3,5 mg und 6 mg pro dl.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Torasemid AL 200 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Torasemid AL 200 mg als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

Torasemid AL 200 mg 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

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 Digitalispräparaten 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 Salicylattherapie 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 wirkenden Platinderivaten sowie nephrotoxische Wirkungen von Cephalosporinen.

Torasemid kann die Wirkungen von Theophyllin sowie die muskelerschlaffende Wirkung von Curare-artigen Arzneimitteln verstärken.

Laxanzien sowie Mineralo- und Glukokortikoide 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 ver-

Torasemid AL 200 mg Tabletten

ALIUD PHARMA®

abreicht 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 Föten genau zu überwachen.

Stillzeit

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Unter der Therapie mit Torasemid AL 200 mg können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten:

Untersuchungen

Häufig: Anstieg bestimmter Leberenzymkonzentrationen (Gamma-GT) im Blut.
Gelegentlich: Erhöhung der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Blut.

Herz- und 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.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
Gelegentlich: Parästhesien.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörverlust.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelegentlich: Xerostomie.

Sehr selten: Pankreatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z.B. aufgrund einer Prostatahypertrophie) kann eine vermehrte Harnproduktion zu einer Harnverhaltung und Überdehnung der Blase führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Schwäche (insbesondere zu Therapiebeginn).

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 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

Pharmakodynamische Gruppe: Schleifen-diuretikum/Saluretikum.

ATC-Code: C03CA04

Torasemid wirkt saluretisch aufgrund einer Hemmung der renalen Natrium- und Chloridrückresorption im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen 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.

Bei Patienten mit schwerer bis terminaler chronischer Niereninsuffizienz bewirkt Torasemid eine Ödemausschwemmung und die Senkung eines erhöhten arteriellen Blutdruckes.

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 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 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.

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 Hämodialyse 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

Mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Bliesterpackungen

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
E-Mail: info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

60352.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Oktober 2005/ 07. Oktober 2010

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin