



Torasemid HEXAL® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Torasemid HEXAL® 2,5 mg Tabletten
 Torasemid HEXAL® 5 mg Tabletten
 Torasemid HEXAL® 10 mg Tabletten
 Torasemid HEXAL® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Torasemid HEXAL 2,5 mg
 Jede Tablette enthält 2,5 mg Torasemid.

Torasemid HEXAL 5 mg
 Jede Tablette enthält 5 mg Torasemid.

Torasemid HEXAL 10 mg
 Jede Tablette enthält 10 mg Torasemid.

Torasemid HEXAL 20 mg
 Jede Tablette enthält 20 mg Torasemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Torasemid HEXAL 2,5 mg/-5 mg
 38 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Torasemid HEXAL 10 mg
 76 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Torasemid HEXAL 20 mg
 152 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Torasemid HEXAL 2,5 mg
 Weiße bis cremefarbene, runde Tablette

Torasemid HEXAL 5 mg
 Weiße bis cremefarbene, runde Tablette mit Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Torasemid HEXAL 10 mg
 Weiße bis cremefarbene, runde Tablette mit Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Torasemid HEXAL 20 mg
 Weiße bis cremefarbene, runde Tablette mit Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Torasemid HEXAL 2,5 mg

- Essentielle Hypertonie

Torasemid HEXAL 5 mg

- Essentielle Hypertonie
- Ödeme aufgrund kongestiver Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz

Torasemid HEXAL 10 mg/- 20 mg

- Ödeme aufgrund kongestiver Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung essentieller Hypertonie

Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg täglich, vorzugsweise zum Frühstück. Eine Dosiserhöhung darf frühestens 2 Monate nach Behandlungsbeginn erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 1-mal täglich 5 mg.

Behandlung von Ödemen

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg 1-mal täglich. Dies ist in der Regel die Erhaltungsdosis. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise auf 1-mal täglich 20 mg erhöht werden. In Einzelfällen wurden 40 mg Torasemid pro Tag verordnet.

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 unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen mit Torasemid vor (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz sind begrenzte Informationen über eine Dosisanpassung verfügbar. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen, da die Plasmakonzentrationen erhöht sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sollen morgens unzerkaut mit einer kleinen Menge Flüssigkeit eingenommen werden.

Torasemid wird in der Regel als Langzeitbehandlung oder bis zum Rückgang 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 und Präkoma
- Hypotonie
- Stillzeit
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokaliämie, Hyponatriämie und Hypovolämie müssen vor Behandlungsbeginn korrigiert werden.

Miktionsstörungen (z. B. benigne Prostatahyperplasie).

Kardiale Arrhythmien (z. B. Sinuatrial-Block, AV-Block 2. oder 3. Grades).

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

Bei Langzeitbehandlung mit Torasemid werden regelmäßige Kontrollen des Elektrolythaushalts, insbesondere der Serumkaliumwerte (insbesondere bei Patienten mit gleichzeitiger Therapie mit Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden oder Laxanzien), der Glucose, der Harnsäure, des Kreatinins, der Blutlipide und der Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) empfohlen.

Eine sorgfältige Überwachung von Patienten mit Neigung zu Hyperurikämie und Gicht wird empfohlen. Bei latenter oder manifestem Diabetes mellitus sollte der Kohlenhydratstoffwechsel überwacht werden.

Wegen unzureichender Erfahrungen mit Torasemid sollte in folgenden Situationen die Behandlung mit Vorsicht erfolgen:

- pathologische Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt
- gleichzeitige Behandlung mit Lithium, Aminoglykosiden oder Cephalosporinen
- Niereninsuffizienz aufgrund nephrotoxischer Substanzen
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- pathologische Veränderungen der Blutzellen (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz)

Die Anwendung von Torasemid HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Torasemid HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Torasemid HEXAL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-



Torasemid HEXAL® Tabletten

Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Torasemid HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Herzglykosiden kann aufgrund eines Kalium- und/oder Magnesiummangels die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber diesen Arzneimitteln erhöht sein. Die kaliuretische Wirkung von Mineralo- und Glukokortikoiden und Laxanzien kann verstärkt werden.

Die Wirkung von Antihypertonika, insbesondere von ACE-Hemmern, kann bei gleichzeitiger Anwendung verstärkt werden.

Eine Sequenz- oder Kombinationsbehandlung oder der Beginn einer neuen Komedikation mit einem ACE-Hemmer kann einen übermäßigen Blutdruckabfall zur Folge haben. Dies kann durch eine Reduktion der Anfangsdosis des ACE-Hemmers und/oder durch eine Reduktion oder zeitweiliges Absetzen der Torasemid-Dosis 2 oder 3 Tage vor der Behandlung mit dem ACE-Hemmer minimiert werden.

Torasemid kann die Reagibilität der Arterien gegenüber Vasopressoren, z. B. Adrenalin, Noradrenalin, vermindern.

Torasemid kann die Wirkung von Antidiabetika vermindern.

Torasemid kann, insbesondere bei hochdosierter Therapie, die nephrotoxischen und ototoxischen Wirkungen von Aminoglykosid-Antibiotika, die toxischen Wirkungen von Cisplatin-Präparaten sowie die nephrotoxischen Wirkungen von Cephalosporinen verstärken.

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

Die Wirkung von curareartigen Muskelrelaxanzien und von Theophyllin kann verstärkt werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die diuretische und hypotensive Wirkung von Torasemid vermindern, vermutlich durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Probenecid kann durch Hemmung der tubulären Sekretion die Wirksamkeit von Torasemid abschwächen.

Bei Patienten, die hohe Dosen von Salicylaten erhalten, erhöht Torasemid durch

Hemmung der Salicylat-Ausscheidung das Risiko einer Salicylat-Toxizität.

Es liegen keine Studien über die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und Colestyramin beim Menschen vor; in einer Tierstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin jedoch zu einer verminderten Resorption von oral verabreichtem Torasemid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Bezüglich der Wirkung von Torasemid auf den Embryo und den Fetus liegen keine Erfahrungen beim Menschen vor.

Während Studien an der Ratte keine teratogenen Wirkungen zeigten, wurde nach hohen Dosen bei trächtigen Kaninchen und Ratten fetale und maternale Toxizität beobachtet. Torasemid gelangt in den Fetus und verursacht Elektrolytstörungen. Es besteht ebenfalls das Risiko einer Thrombozytopenie beim Neugeborenen.

Solange keine weiteren Erfahrungen verfügbar sind, sollte Torasemid während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Dabei soll die niedrigste mögliche Dosis gegeben werden.

Stillzeit

Über die Ausscheidung von Torasemid in die Muttermilch beim Menschen oder bei Tieren liegen keine Informationen vor.

Die Anwendung von Torasemid wird daher während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Auswirkungen auf die Fertilität wurden in präklinischen Daten nicht gesehen (siehe Abschnitt 5.3)

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die zu Veränderungen des Blutdrucks führen, sollten Patienten, die Torasemid einnehmen, vor dem Führen eines Kraftfahrzeuges oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden, wenn bei ihnen Schwindel oder ähnliche Symptome auftreten. Dies gilt insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Wechsel des Arzneimittels oder bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Torasemid wurden die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet:

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)

Nebenwirkungen siehe **Tabelle 1** auf **Seite 3**.

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 und Anzeichen

Ein typisches Vergiftungsbild ist nicht bekannt. Bei Überdosierung kann es zu einer starken Diurese mit der Gefahr von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen, die zu Schläfrigkeit und Verwirrtheit, Hypotonie sowie zu einem Kreislaufkollaps führen können. Gastrointestinale Störungen können auftreten.

Behandlung

Es ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Symptome und Anzeichen einer Überdosierung erfordern eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Torasemid sowie gleichzeitige Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: High-Ceiling-Diuretika, Sulfonamide, rein
ATC-Code: C03C A04

Pharmakodynamische Wirkungen

Torasemid ist ein Schleifendiuretikum. In niedriger Dosierung ähnelt sein pharmakodynamisches Profil jedoch dem eines Thiazids hinsichtlich der Stärke und Dauer der Diurese. In höherer Dosierung führt Torasemid dosisabhängig zu einer forcierten Diurese mit einem High-Ceiling-Effekt.



Torasemid HEXAL® Tabletten

Tabelle 1: Nebenwirkungen			
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Erythropenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit; Verstärkung einer metabolischen Alkalose; Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts in Abhängigkeit von der Dosierung und der Behandlungsdauer, insbesondere z. B. Hypovolämie, Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie; Hypokaliämie bei gleichzeitiger kaliumarmer Ernährung, bei Erbrechen, Durchfall, nach übermäßigem Gebrauch von Abführmitteln sowie bei Patienten mit chronischer Leberfunktionsstörung		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Vertigo (insbesondere zu Therapiebeginn)	Parästhesien	
Augenerkrankungen			Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Hörverlust
Gefäßerkrankungen			thromboembolische Komplikationen, Verwirrheitszustände, Hypotonie, kardiale und zentrale Zirkulationsstörungen (einschließlich Ischämie des Herzens und des Hirns) aufgrund einer Hämokonzentration. Diese können z. B. zu Arrhythmien, Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder Synkopen führen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation (insbesondere zu Therapiebeginn)	Mundtrockenheit	Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			allergische Reaktionen (wie z. B. Pruritus, Exantheme, Photosensibilisierungsreaktionen), schwerwiegende Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen (insbesondere zu Therapiebeginn)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. aufgrund einer Prostatahyperplasie) kann eine vermehrte Harnproduktion zu Harnverhaltung und Überdehnung der Blase führen.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue, Schwäche (insbesondere zu Therapiebeginn)		
Untersuchungen	Erhöhungen der Konzentration von Harnsäure und Glucose im Blut, Erhöhungen der Konzentration der Blutfette (Triglyceride, Cholesterin), Anstieg bestimmter Leberenzymkonzentrationen (Gamma-GT) im Blut	Erhöhung der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Blut	



Torasemid HEXAL® Tabletten

Nach oraler Gabe hat Torasemid eine maximale diuretische Wirkung von 2–3 Stunden. Bei gesunden Probanden führen Dosen zwischen 5 und 100 mg zu einer logarithmisch-proportionalen Erhöhung der diuretischen Wirkung.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Torasemid wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden nach 1–2 Stunden erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe 80–90 %.

Proteinbindung im Serum

Torasemid ist zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden, während seine Metaboliten M1, M3 und M5 zu 86 %, 95 % bzw. 97 % gebunden sind.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 16 l (Vz: 16 l).

Biotransformation

Torasemid wird durch stufenweise Oxidation, Hydroxylierung oder Ringhydroxylierung zu 3 Metaboliten, M1, M3 und M5, verstoffwechselt. Die Hydroxy-Metaboliten haben eine diuretische Wirkung. Die Metaboliten M1 und M3 tragen zu ca. 10 % zur pharmakodynamischen Wirkung bei, während M5 unwirksam ist.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Torasemid und seinen Metaboliten beträgt bei gesunden Probanden 3–4 Stunden. Die totale Clearance von Torasemid liegt bei 40 ml/min, die renale Clearance bei ca. 10 ml/min. Etwa 80 % der verabreichten Dosis werden als Torasemid und Metaboliten in die Nierentubuli ausgeschieden - Torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3 %, M5 41 %.

Bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz ist die Eliminationshalbwertszeit von Torasemid unverändert, die Halbwertszeiten der Metaboliten M3 und M5 sind jedoch verlängert. Torasemid und seine Metaboliten werden nicht nennenswert mittels Hämodialyse oder Hämofiltration eliminiert.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wurden Erhöhungen der Plasmakonzentration von Torasemid beobachtet, die wahrscheinlich auf einen verminderten Metabolismus in der Leber zurückzuführen sind. Bei Patienten mit

Herz- oder Leberinsuffizienz sind die Halbwertszeiten von Torasemid und dem Metaboliten M5 leicht erhöht, eine Akkumulation ist jedoch unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Basis von Einzeldosis-Toxizitäts-, Genotoxizitäts- und Karzinogenitätsstudien zeigen die präklinischen Daten keine speziellen Risiken für den Menschen.

Die in Toxizitätsstudien beobachteten Veränderungen bei hohen Dosen bei Hunden und Ratten werden durch übermäßige pharmakodynamische Aktivität (Diurese) erklärt. Die beobachteten Veränderungen waren Gewichtsabnahme, Erhöhungen von Kreatinin und Harnstoff sowie renale Veränderungen wie z. B. Tubulusdilatation und interstitielle Nephritis. Alle durch das Arzneimittel verursachten Veränderungen waren reversibel.

Reproduktionstoxikologie: Studien an Ratten zeigten keine teratogenen Wirkungen, nach hohen Dosen wurden jedoch bei trächtigen Kaninchen und Ratten fetale und maternale Toxizität beobachtet. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht gesehen. Torasemid gelangt in den Fetus und verursacht Elektrolytstörungen.

Bei Mäusen zeigte Torasemid keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

Bei Ratten wurde in der weiblichen Hochdosis-Gruppe ein statistisch signifikanter Anstieg von Nierenadenomen und -karzinomen beobachtet. Dies scheint für therapeutische Dosen beim Menschen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

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 der Behältnisse

Die Tabletten sind in Al/Al-Blister verpackt und in einen Umkarton eingeschoben.

Torasemid HEXAL 2,5 mg
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Torasemid HEXAL 5 mg/- 20 mg
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

Torasemid HEXAL 10 mg
Packungen mit 30, 50, 98 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Torasemid HEXAL 2,5 mg
58015.00.00

Torasemid HEXAL 5 mg
58015.01.00

Torasemid HEXAL 10 mg
58015.02.00

Torasemid HEXAL 20 mg
58015.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
15. Januar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
05. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von Torasemid HEXAL® 10 mg Tabletten

Eine im Jahr 2011 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 26 gesunden, männlichen Probanden (21-44 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	1,13 ± 0,176	1,39 ± 0,270
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,08 ± 0,37	0,85 ± 0,46
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	3,50 ± 0,614	3,47 ± 0,558
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	3,61 ± 0,628	3,60 ± 0,602

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

