

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Unat RR (2,5 mg)
Unat Cor (5 mg)
Unat 10 (10 mg)

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Unat RR (2,5 mg):

1 Tablette enthält 2,5 mg Torasemid.

Unat Cor (5 mg):

1 Tablette enthält 5 mg Torasemid.

Unat 10:

1 Tablette enthält 10 mg Torasemid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Unat RR (2,5 mg):

1 Tablette enthält 60,5 mg Lactose.

Unat Cor (5 mg):

1 Tablette enthält 58 mg Lactose.

Unat 10:

1 Tablette enthält 116 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Unat RR (2,5 mg)

Weiß bis weißliche runde, biplanare (leicht bikonvexe) Tablette mit Prägung T 2.5 auf der einen Seite.

Unat Cor (5 mg)

Weiß bis weißliche runde, biplanare (leicht bikonvexe) Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung T 5.0 auf der Seite der Bruchkerbe. Durch die einseitige Bruchkerbe kann die Tablette in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

Unat 10

Weiß bis weißliche runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung T 10.0 auf der Seite der Bruchkerbe. Durch die einseitige Bruchkerbe kann die Tablette in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unat RR (2,5 mg):

Essentielle Hypertonie.

Unat Cor (5 mg) und Unat 10:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Unat RR (2,5 mg): Essentielle Hypertonie

Die Behandlung wird mit 2,5 mg Torasemid 1-mal täglich begonnen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid setzt langsam in der ersten Woche ein und erreicht spätestens nach ca. 12 Wochen ihr größtes Ausmaß.

Sollte nach 12-wöchiger Therapie mit täglich 2,5 mg Torasemid keine Blutdrucknormalisierung erreicht worden sein, kann eine

Erhöhung der Dosis auf 5 mg Torasemid pro Tag erfolgen. Eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung durch die Dosiserhöhung ist insbesondere bei anfänglich schwerem Bluthochdruck (diastolischer Blutdruck größer als 115 mmHg) sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erwarten.

Eine weitere Erhöhung der täglichen Dosis über 5 mg Torasemid sollte nicht erfolgen, da dadurch keine weitere Blutdrucksenkung zu erwarten ist.

Unat Cor (5 mg) und Unat 10: Kardiale Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz

Die Therapie wird mit täglich 5 mg Torasemid begonnen. 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.

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Eliminationshalbwertzeiten von Torasemid und seinen Metaboliten bei diesen Patienten nur geringfügig erhöht sind. Torasemid ist bei Patienten mit Coma hepaticum kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

Die biologische Verfügbarkeit von Torasemid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonylharnstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- Coma hepaticum bis zur Besserung oder Aufhebung dieses Zustandes
- Hypotonie
- Hypovolämie

- Hyponatriämie
- Hypokaliämie
- erhebliche Miktionsstörungen (z. B. aufgrund von Prostatahypertrophie)
- Stillzeit
- Gicht
- kardiale Arrhythmien (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 vorliegen, sollte Torasemid nicht angewendet werden 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 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.

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.

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

Unat Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Unat nicht einnehmen.

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. Das Risiko einer ACE-induzierten Niereninsuffizienz kann erhöht sein.

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 nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure) können die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Torasemid abschwächen. Diuretika können das Risiko eines NSAID-induzierten Nierenversagens erhöhen.

Bei hoch dosierter Salicylattherapie kann deren toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem durch Torasemid verstärkt werden. Zusätzlich ist das Risiko von rezidivierenden Gichtattacken bei Patienten, die Salicylate einnehmen, erhöht.

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 Muskel erschlaffende Wirkung von curareartigen Arzneimitteln beeinflussen (Verstärkung oder Abschwächung). Eine Überwachung des Serum-Theophyllinspiegels wird empfohlen.

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.

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 Medikamenten, die ebenfalls durch diese Cytochrom-Isoformen katalysiert werden, genau überwacht werden, um unerwünschte Serumspiegel dieser Medikamente zu vermeiden. Diese Wechselwirkung wurde für Cumarinderivate nachgewiesen. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Medikamenten kann bei Substanzen mit einer geringen therapeutischen Breite kritisch sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen bezüglich der Wirkung von Torasemid auf den menschlichen Embryo oder Fötus 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 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 ist die Anwendung von Torasemid während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Torasemid verzichtet werden soll. 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

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 Unat können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100 - < 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000 - < 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$
 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen wie z. B. Juckreiz (Pruritus), Hautausschläge (Exantheme), Lichtempfindlichkeit (Photosensibilität), schwere Hautreaktionen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verstärkung einer metabolischen Alkalose, 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: Kopfschmerz, Schwindel
 Gelegentlich: Parästhesien.
 Nicht bekannt: Zerebrale Ischämie, Verwirrtheit

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörverlust.

Herzkrankungen

Sehr selten: Aufgrund einer Hämokonzentration können Hypotonie sowie kardiale und zentrale Zirkulationsstörungen (einschl. Ischämie des Herzens) auftreten. Diese können z. B. zu Arrhythmien, Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder Synkopen führen.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Thromboembolische Komplikationen aufgrund einer Hämokonzentration

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelegentlich: Xerostomie.

Sehr selten: Pankreatitis

Leber und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Allergische Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Exantheme), Photosensibilitätsreaktionen, 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 Konzentrationen 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Schwäche (insbesondere zu Therapiebeginn)

Untersuchungen

Häufig: Erhöhungen der Konzentration von Harnsäure und Glucose im Blut sowie der 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 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

a) 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 gastro-intestinalen Symptomen kommen.

b) 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-Tieflege, 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: C03C A04

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 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

1. Resorption und Verteilung

Torasemid wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert, der maximale Serumspiegel nach 1 bis 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 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.

3. Elimination

Die terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) von Torasemid und seinen Metaboliten beträgt bei Gesunden 3 bis 4 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.

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

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.

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

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Unat Cor (5 mg) und Unat 10:

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für Unat RR (2,5 mg):

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Unat RR (2,5 mg)

20 Tabletten N 1

50 Tabletten N 2

100 Tabletten N 3

Unat Cor (5 mg), Unat 10

30 Tabletten N 1

50 Tabletten N 2

100 Tabletten N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Unat RR (2,5 mg) 9857.00.00

Unat Cor (5 mg) 9858.00.00

Unat 10 9859.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Dezember 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Dezember 2001

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt