Furosemid 1A Pharma 40 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 40 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 65 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße rundliche, leicht konvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Ödeme infolge von Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz), wenn eine Diuretika-Therapie erforderlich ist,
- bei Flüssigkeitsretention (Ödeme) aufgrund chronischer Nierenfunktionsstörungen (z. B. nach Verbrennungen),
- zur unterstützenden Therapie eines nephrotischen Syndroms,
- bei Flüssigkeitsretention (Ödeme) aufgrund bestimmter Lebererkrankungen (u. U. als Zusatzmedikation bei der Therapie mit Aldosteron-Antagonisten),
- Arterielle Hypertonie leichten bis mittleren Schweregrades (Anwendungseinschränkungen siehe Abschnitt 4.4)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung muss individuell auf die Diagnose und das Ansprechen des Patienten auf die Therapie abgestimmt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass als Erhaltungsdosis immer die niedrigste therapeutisch erforderliche Dosis anzustreben ist. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere sowie dem Verlauf der Erkrankung.

Es werden bei Erwachsenen und älteren Patienten (>65 Jahre) folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Ödemtherapie kardialer, renaler und hepatogener Ursache:

Die Normaldosis beträgt üblicherweise 40 mg morgens; bei unbefriedigender Diurese Verdoppelung der Einzeldosis nach jeweils 6-8 Stunden bis zu 160 mg. Falls notwendig, können unter sorgfältiger klinischer Überwachung in Ausnahmefällen Anfangsdosen von über 200 mg zur Anwendung kommen.

Die Ausschwemmung von Ödemen wird am wirksamsten und schonendsten mit einer intermittierenden Behandlung erzielt, wobei das Diuretikum entweder an jedem 2. Tag oder jede Woche an 2-4 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben wird.

Beim nephrotischen Syndrom muss wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

Es ist zu beachten, dass der natriuretische Effekt von Furosemid und somit die Dosierung von zahlreichen Faktoren, einschließlich Elektrolythaushalt und Schwere der Nierenfunktionsstörung abhängig ist.

Ödeme infolge Verbrennungen:

Die Tages- und/oder Einzeldosis kann zwischen 40 und 100 mg Furosemid liegen, in Ausnahmefällen bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 240 mg Furosemid betragen. Ein intravasaler Volumenmangel muss vor der Anwendung von Furosemid 1A Pharma ausgeglichen werden.

Arterielle Hypertonie:

Dosierungsempfehlung 40 mg/Tag. Sollte während der Therapie mit Furosemid die zusätzliche Einnahme eines ACE-Hemmers erforderlich sein, sollte Furosemid 2-3 Tage vor der Gabe eines ACE-Hemmers abgesetzt werden. Sollte dies nicht möglich sein, ist die Dosis zumindest zu reduzieren.

Die Initialdosis des ACE-Hemmers sollte ebenfalls so niedrig wie möglich gehalten werden, um hypotone Zwischenfälle zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

1-2 mg /kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 40 mg/Tag.

Können Furosemid 1A Pharma Tabletten nicht angewendet werden, steht Furosemid parenteral zur Verfügung, dieses soll nur ausnahmsweise bei bedrohlichen Zuständen gegeben werden.

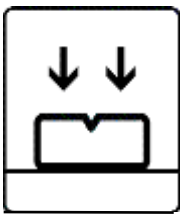
Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit vor dem Frühstück bzw. vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Anwendungshinweis

Zur Teilung der Tablette legt man diese mit der Bruchkerbe nach oben auf eine feste Unterlage. Durch Fingerdruck links und rechts der Bruchkerbe teilt man die Tablette.



4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide (mögliche Kreuzallergie mit Furosemid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie, das auf Furosemid nicht anspricht
- Präkomatöse und komatöse Zustände, die mit einer hepatischen Enzephalopathie assoziiert sind
- schwere Hypokaliämie
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Furosemid führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium und Chlorid und infolgedessen von Wasser. Auch die Ausscheidung anderer Elektrolyte (insbesondere Kalium, Kalzium und Magnesium) ist erhöht. Da während der Therapie mit Furosemid als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung häufig Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet werden, sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte angezeigt. Elektrolytmangelzustände müssen vor Behandlungsbeginn behoben werden.
Ein freier Harnfluss muss sichergestellt sein.
Die hochdosierte Anwendung bei Nierenschäden, die durch nephrotoxische bzw. hepatotoxische Stoffe verursacht wurden, sowie bei schwerer Leberinsuffizienz darf nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Wird Furosemid bei Patienten mit leichter Hypokaliämie oder Hyponatriämie eingesetzt, so sollte gleichzeitig eine entsprechende Elektrolytsubstitution erfolgen.
Da die Anwendung von Furosemid zu Hypokaliämien führen kann, ist eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Karfiol, Spinat, getrocknete Früchte usw.) immer zweckmäßig. Gelegentlich kann eine medikamentöse Substitution von Kalium bzw. die Gabe von kaliumretinierenden Substanzen angezeigt sein.
Liegt ein ausgeprägter Natriummangel, z. B. durch stark eingeschränkte Natriumzufuhr, vor, kann die Glomerulumfiltrationsrate vermindert und die diuretische Wirkung der Saluretika be- einträchtigt werden. In diesen Fällen kann durch Ausgleich des Natriummangels das Wieder- ansprechen der diuretischen Wirkung von Furosemid gefördert werden.
Die Therapie der Hypertonie mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen Kontrolle. Während einer längerdauernden Therapie sollten Kreatinin und Harnstoff im Blut, sowie Plasmaelektrolyte, insbesondere Kalium, Kalzium, Natrium, Chlorid und Bikarbonat, der Blutzucker und das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.
Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko Elektrolytstörungen zu entwickeln oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Diarrhö oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Furosemid erfordern.
Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrunde liegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.
Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust soll, unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung, 1 kg/Tag nicht überschreiten.
Beim nephrotischen Syndrom muss wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.
Wegen starker Wirksamkeit (Dehydratation mit Schwindel und Benommenheit) dürfen Furosemid-Präparate nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Hochdruckbehandlung Nierengesunder eingesetzt werden.
Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.
Bei längerer Anwendung von Furosemid sollte Thiamin substituiert werden. Ein häufig beobachteter Mangel durch die verstärkte Furosemid-bedingte renale Ausscheidung bewirkt eine Verschlechterung der Herzfunktion.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon:

In plazebo-kontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3%: mittle-

res Alter 89 Jahre; range: 75-97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Risperidon (3,1%: mittleres Alter 84 Jahre; range: 70-96 Jahre) oder Furosemid (4,1%: mittleres Alter 80 Jahre; range: 67-90 Jahre) erhielten. Eine Anwendung von Risperidon zusammen mit anderen Diuretika (v.a. Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit vergleichbaren Ergebnissen assoziiert.
Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde konnte nicht identifiziert werden und es wurde kein einheitliches Muster für die Todesursache festgestellt. Dennoch ist Vorsicht angezeigt und Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Die Mortalitätsinzidenz war bei Patienten, die andere Diuretika als Begleittherapie zu Risperidon erhalten hatten, nicht erhöht.
Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).
Die Anwendung von Furosemid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Furosemid als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.
Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.
Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:
- Hypotonie. Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann eine symptomatische Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit auftreten. Das betrifft insbesondere ältere Menschen, Patienten, die gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus; eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist angezeigt (siehe Abschnitt 4.8)
- Gicht; eine regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum ist angezeigt
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose). Hier darf Furosemid nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperre mit Überdehnung der Blase führen kann.
- Hypoproteinämie (z. B. nephrotischem Syndrom); eine vorsichtige Einstellung der Dosierung auch wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen, ist angezeigt.
- hepatorenalem Syndrom (rasch progrediente Niereninsuffizienz, verbunden mit einer schweren Lebererkrankung z. B. Leberzirrhose)
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären, z. B. Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder koronarer Herzkrankheit
- Frühgeborenen (Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis); Kontrolle der Nierenfunktion und Nierensonographie ist erforderlich.

Es besteht das Risiko einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsabschwächung von Furosemid durch:
- nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR; z. B. Indometacin und Acetylsalicylsäure): mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Furosemid. Bei dehydrierten bzw. hypovolämischen Patienten können NSAR zu akutem Nierenversagen führen. Furosemid kann eine Salizylat-Toxizität verstärken.
- Phenytoin
- Sucralfat: vermindert die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm. Die beiden Arzneimittel müssen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.
- Aliskiren

Furosemid verstärkt die Wirkung von:
- Antihypertensiva: Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für drei Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonist begonnen oder seine Dosis erhöht wird.
- anderen Diuretika (oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial): Patienten, die Diuretika verwenden, können unter einem stark erniedrigten Blutdruck und einer Verschlechterung der Nierenfunktion leiden (siehe auch „Antihypertensiva“). Eine Kombination mit Furosemid kann zu einem deutlichen Blutdruckabfall führen.
- Anästhetika, curareartige Muskelrelaxantien**:** Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung bzw. verstärkter Blutdruckabfall
- oralen Antikoagulantien: eine Dosisanpassung der Antikoagulantien kann notwendig werden
- Probenecid, Methotrexat und anderen Arzneimitteln, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden: Furosemid kann deren renale Elimination verringern. Bei hochdosierter

Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch einem der anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen. Zugleich kann die Wirkung von Furosemid durch derartige Arzneimittel verringert werden.

– Theophyllin

Elektrolytstörungen:

– Glukokortikoide, Carbenoxolon, ACTH, Salicylate, Amphothericin B, Penicillin G oder Laxanzien: Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen (Risiko einer Hypokaliämie). Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
– Herzglykoside: Bei gleichzeitiger Behandlung ist zu beachten, dass bei einer sich unter Furosemid-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Nephro- und Ototoxizität:

– Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.
– nephrotoxische Arzneimittel (z. B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine): Furosemid kann die schädlichen Effekte verstärken und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.
– Cisplatin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatinbehandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.
– Röntgenkontrastmittel: Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung tritt unter Behandlung mit Furosemid häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

Sonstige Wechselwirkungen:

– Antidiabetika oder pressorische Amine (z. B. Epinephrin, Norepinephrin): Deren Wirkung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.
– Cyclosporin A: Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Cyclosporin.
– Lithium: Die gleichzeitige Gabe von Furosemid führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithiumplasmaspiegel sorgfältig zu überwachen.
– hochdosierte Salizylate: Die Toxizität am ZNS kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.
– Chloralhydrat: In einzelnen Fällen kann es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat ist daher zu vermeiden.
– Risperidon: Vorsicht ist erforderlich; vor der Behandlung soll eine Nutzen-Risiko- Abwägung für die Kombination mit Furosemid oder die gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten).

Manche Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) können die Toxizität bestimmter Wirkstoffe (z. B. Digitalispräparate und Substanzen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können) verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Furosemid ist in der Schwangerschaft nur kurzfristig und unter besonders strenger Indikationsstellung anzuwenden. Eine Behandlung während der Schwangerschaft erfordert eine Überwachung des fetalen Wachstums.

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum.

Falls Furosemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren angewendet werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Feten genau zu überwachen.

Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Risiko für eine schwere Schädigung des Neugeborenen (sog. „Kernikterus“) bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert. Weiters können bei Anwendung in der Spätschwangerschaft ototoxische Wirkungen sowie eine hypokaliämische Alkalose beim Feten entstehen.
Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration.
Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.3). Beim Feten kann dessen Urinproduktion in-utero stimuliert werden.

Stillzeit

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Laktation. Frauen dürfen daher nicht mit Furosemid behandelt werden, wenn sie stillen. Gegebenenfalls ist abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine präklinischen Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen (wie Schläfrigkeit, Sehstörungen, Symptome bedingt durch Blutdruckabfall) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. Wenn die Häufigkeitsangaben für dieselbe Nebenwirkung abweichend waren, dann wurde die höchste Häufigkeitsangabe zugrunde gelegt.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kriterien zugrunde 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)

MedDRA System Organklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Hämokonzentration (bei übermäßiger Diurese)[1]	Thrombozytopenie	Eosinophilie, Leukopenie	hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose[2]	
Erkrankungen des Immunsystems			Juckreiz, allergische Haut- und Schleimhautreaktionen	schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9)[3]		Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischen), Dehydratation und Hy-	Hyponatriämie[4], Hypochloräm ie[5], Hypokaliämie[6], Cholesterin im Blut erhöht,	eingeschränkte Glukosetolera nz (latenter Diabetes mellitus), Hyperglykämie[7]			Hypokalzämie[8], Hypomagnesie[9], metabolische Alkalose[10], Pseudo- Bartter-Syndrom[11]

	povolämie (v.a. beim älteren Patienten), Triglyzeridanstieg im Blut	Hyperurikämie, Gichtanfälle				
Erkrankungen des Nervensystems		Hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.3)		Parästhesien, Verwirrtheit und lethargischer Zustand[12]		Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie)
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Verstärkung einer bestehenden Myopie (zum Teil auch Verstärkung einer bestehenden Myopathie)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			reversible Hörstörungen, Taubheit (manchmal irreversibel)[13]	Ohrgeräusche (Tinnitus)		
Gefäßerkrankungen	(bei intravenöser Infusion:) Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)			Vaskulitis		Thrombose, Kreislaufbeschwerden: Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst[14]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Erbrechen, Diarrhö)	akute Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Cholestase, erhöhte Lebertransaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Juckreiz, Urtikaria, Rash, Dermatitis bullosa, Erythema multiforme, Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Photosensibilität			Steven-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Erkrankungen	Kreatinin im	Erhöhtes		Nierenent-		Symptome einer

der Niere und Harnwege	Blut erhöht	Harnvolumen		zündung (tubulo-interstitielle Nephritis)		Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) bis hin zur Harnsperre (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Natriumkonzentration im Harn erhöht, Chloridkonzentration im Harn erhöht, Blutharnstoff erhöht, Nephrokalzinose/Nephrolithiasis bei frühgeborenen Kindern (siehe Abschnitt 4.4), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.5)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						persistierender Ductus arteriosus Botalli[15], osteoklastische Knochenschädigung bei Neugeborenen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				fieberhafte Zustände		

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:

1 Bei exzessiver Diurese kann es zu Dehydratation und als Folge einer Hypovolämie zum Kreislaufkollaps und zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann - insbesondere bei älteren Patienten - eine erhöhte Neigung zu Thrombosen auftreten.

Sehr selten:

2 Hinweise auf eine Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

3 Erste Anzeichen für einen Schock sind u.a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrundeliegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Häufig:

4 Häufig beobachtete Symptome einer Hyponatriämie sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrtheitszustände

5 insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid

6 insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten Kaliumverlusten, z.B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhoe. Eine Hypokaliämie kann sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Gelegentlich:

7 Die Glukosetoleranz kann unter Behandlung mit Furosemid abnehmen und hyperglykämische Zustände können vorkommen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden (siehe

Abschnitt 4.4).

Häufigkeit nicht bekannt:

8 Eine Hypokalzämie kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

9 Als Folge einer Hypomagnesiämie wurde in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

10 Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln, bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

11 im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitanwendung von Furosemid

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:

12 Nach sehr hohen Dosen können Verwirrtheit und ein lethargischer Zustand eintreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:

13 bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kann es zu meist reversiblen Hörstörungen kommen, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Hypoproteinämie (z.B. bei nephrotischem Syndrom) und/oder bei zu schneller intravenöser Injektion. Nach oraler oder intravenöser Gabe wurden Fälle von Taubheit berichtet, die teilweise irreversibel waren.

Selten:

Ohrgeräusche (Tinnitus aurium)

Gefäßerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt:

14 Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst äußern.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt:

15 Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Der rasche Wasser- und Elektrolytverlust kann zu einem deliranten Zustandsbild führen.

Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma u.a.) auf.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Furosemid sofort abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender oraler Aufnahme empfehlen sich Maßnahmen der primären Gifteliminations (induziertes Erbrechen, Magenspülung) und resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle).

In schwereren Fällen müssen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (Prostatiker, Patienten mit Bewusstseinsstörungen u.a.) ist für Harnabfluss unbedingt Sorge zu tragen, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperre mit Überdehnung der Blase führen kann.

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: Stark wirksame Diuretika, Sulfonamide
ATC-Code: C03CA01
Furosemid wirkt saluretisch aufgrund einer Hemmung der renalen Natrium- und Chloridrückresorption. Hauptwirkort von Furosemid im Nephron ist die dicke aufsteigende Henle-Schleife.
Durch seinen relativ frühen Angriffspunkt im Nephron kann Furosemid bis zu 30% des filtrierten Natriums zur Ausscheidung bringen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K^+-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Ionen. Neben den Verlusten an den vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.
Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feed-back-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.
Die Dosis-Wirkungskurve zeigt über eine große Dosierungsbreite einen linearen Verlauf.
Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens durch Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus. Darüber hinaus vermindert Furosemid durch seinen kochsalzausschwemmenden Effekt die beim Hypertoniker erhöhte Gefäßreagibilität gegenüber Katecholaminen.
Furosemid senkt nur den erhöhten Blutdruck, während normotone Werte nicht beeinflusst werden.
Nach oraler Anwendung setzt der diuretische Effekt im Allgemeinen innerhalb der ersten Stunde ein. Die Wirkungsdauer beträgt 6 - 8 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60 - 70% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30% reduziert sein.
Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 99%; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10% reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG.
Biotransformation
Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10%) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden.
Elimination
Sie erfolgt zu zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 90 min. Mit zunehmender Nierenschädigung steigt die Ausscheidung über die Galle kompensatorisch an. Die Eliminationsrate von Furosemid wird durch eine 50%ige Reduktion der Nierenfunktion nicht verändert. Bei chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 10 mg/min) beträgt die terminale HWZ im Serum 13,5 Stunden. Bei kombinierter hepatorenaler Insuffizienz beträgt die HWZ bis zu 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen Toxizitätsstudien mit 10-20facher der humantherapeutischen Dosis traten Veränderungen der Nieren (u. a. foliale Fibrosierung, Kalzifizierung der Niere) auf.
Langzeituntersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes oder mutagenes Potential.
In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten an Rattenfeten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie), sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose

Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium und Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Orginalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminium-Blisterpackungen zu 20 und 50 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH
1020 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–24615

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31. Juli 2002 / 14. April 2011

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.