

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 125 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 187 mg Lactose-Monohydrat.

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 250 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

Weißer, runder, bikonvexer Tablette mit breiter Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

Weißer, runder, bikonvexer Tablette mit Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendung der hoch dosierten Zubereitungen *Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten* und *Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten* ist ausschließlich bei Patienten mit stark verminderter Glomerulumfiltration (Glomerulumfiltratwerte kleiner als 20 ml/min) angezeigt.

- Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prä-dialytisches und dialysebedürftiges Stadium), wenn Ödeme und/oder Bluthochdruck vorliegen, bzw. zur Aufrechterhaltung einer Restdiurese (der diuresesteigernde Effekt sollte durch gelegentliche Auslassversuche überprüft werden)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden. Es ist stets die niedrigste Dosis anzuwenden, mit der der gewünschte Effekt erzielt wird.

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prä-dialytisches und dialysebedürftiges Stadium)

Zur Steigerung der Diurese können unter Kontrolle des Hydratationszustandes und der Serumelektrolyte Tagesdosen bis zu 1.000 mg Furosemid gegeben werden. Durch gelegentliche Auslassversuche sollte überprüft werden, ob Furosemid weiterhin zu einer Steigerung der Diurese führt.

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz muss die Dosis sorgfältig eingestellt werden, so dass die Ausschwemmung von Ödemen allmählich erfolgt.

Erst bei ungenügendem Ansprechen auf eine orale Dosis von 120 mg Furosemid pro Tag kann auf *Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg/250 mg Tabletten* übergegangen werden. Dabei kann die Dosis von 250 mg Furosemid auf bis zu 1.000 mg Furosemid gesteigert werden.

Kinder
Kinder erhalten im Allgemeinen 1 (bis 2) mg Furosemid pro kg Körpergewicht und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag. Hierfür stehen niedriger dosierte Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind nüchtern und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

Furosemid-ratiopharm[®] darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide (mögliche Kreuzallergie mit Furosemid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- Coma und Praecoma hepaticum
- schwerer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- stillenden Frauen
- normaler Nierenleistung sowie eingeschränkter Nierenfunktion mit Glomerulumfiltratwerten größer als 20 ml/min, da in diesen Fällen die Gefahr eines zu starken Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes besteht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum)
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom (vorsichtige Einstellung der Dosierung)
- 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; Nierenfunktionskontrolle, Nierensonographie)

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

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.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Prostatahyperplasie) darf Furosemid nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Überdehnung der Blase führen kann.

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 einer Therapie mit Furosemid als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung häufig Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet werden, sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte angezeigt.

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Vor allem während einer Langzeittherapie mit *Furosemid-ratiopharm*[®] sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Bikarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie der Blutzucker 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, 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 sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

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

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon

In placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %, Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersspanne 75 bis 97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1%, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70 bis 96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67 bis 90 Jahre) erhalten hatten. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war nicht mit einem ähnlichen Befund assoziiert.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung 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).

Es besteht die Möglichkeit einer Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von *Furosemid-ratiopharm*[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Furosemid-ratiopharm*[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten mit dem Risiko, dass sich eine Hypokaliämie entwickelt, führen. Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin und Acetylsalicylsäure) können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in den Nieren beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin wurde eine Wirkungsabschwächung von Furosemid beschrieben.

Da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt, sollten die beiden Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden 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 Torsade 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 beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die Toxizität hoch dosierter Salicylate kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

Furosemid kann die schädlichen Effekte nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatin-Behandlung 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.

Die gleichzeitige Gabe von Furosemid und Lithium führt über eine verminderte Lithium-Ausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithium-Plasmaspiegel sorgfältig zu überwachen.

Wenn andere Antihypertensiva, Diuretika oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial gleichzeitig mit Furosemid angewendet werden, ist ein stärkerer Blutdruckabfall zu erwarten. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für 3 Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

Furosemid kann die renale Elimination von Probenecid, Methotrexat und anderen Arzneimitteln, die wie Furosemid in den Nieren beträchtlich tubulär sezerniert werden, verringern. Bei hoch dosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch dem anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

Die Wirkung von Theophyllin oder curareartigen Muskelrelaxanzien kann durch Furosemid verstärkt werden.

Die Wirkung von Antidiabetika oder blutdruckerhöhenden Sympathomimetika (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt werden, ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen der Kombination oder gleichzeitigen Behandlung mit Furosemid oder mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten).

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin A und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Ciclosporin.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung durch Röntgenkontrastmittel trat unter Behandlung mit Furosemid eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung häufiger auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

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.

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Furosemid ist in der Schwangerschaft nur kurzfristig und unter besonders strenger Indikationsstellung anzuwenden, da Furosemid die Plazenta passiert.

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 Fetus genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert.

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. Beim Fetus kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet.

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).

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

Furosemid-ratiopharm[®] hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Literaturdaten und beziehen sich auf Studien, in denen insgesamt 1.387 Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen von Furosemid in verschiedenen Indikationen behandelt wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Hämokonzentration (bei übermäßiger Diurese)

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Eosinophilie, Leukopenie

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)

Selten: schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9). Erste Anzeichen für einen Schock sind u.a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose.

Nicht bekannt: Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Dehydratation und Hypovolämie (besonders bei älteren Patienten), Triglyzeride im Blut erhöht.

Häufig: Hyponatriämie und Hypochlorämie (insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid), Hypokaliämie (insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten Kaliumverlusten, z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhö); Cholesterin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht und Gichtanfälle

Gelegentlich: eingeschränkte Glucosetoleranz und Hyperglykämie. 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).

Nicht bekannt: Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, metabolische Alkalose, Pseudo-Bartter-Syndrom (im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitanwendung von Furosemid)

Häufig beobachtete Symptome einer Hyponatriämie sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

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.

Eine Hypokalzämie kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3)

Selten: Parästhesien

Nicht bekannt: Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, meist reversibel, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom) und/oder bei zu schneller intravenöser Injektion. Taubheit (manchmal irreversibel).

Selten: Tinnitus

Gefäßkrankungen

Sehr häufig: bei intravenöser Infusion Hypotonie einschließlich Orthostasesyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Vaskulitis

Nicht bekannt: Thrombose (insbesondere bei älteren Patienten)

Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Erbrechen, Diarrhö

Sehr selten: akute Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Transaminasen erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Ausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Photosensibilität

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Kreatinin im Blut erhöht

Häufig: Urinvolumen erhöht

Selten: tubulointerstitielle Nephritis

Nicht bekannt: Natrium im Urin erhöht, Chlorid im Urin erhöht, Blutharnstoff erhöht, Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Patienten mit Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose) bis hin zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.5)

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Bei Frühgeborenen kann sich eine Nephrolithiasis und/oder eine Nephrokalzinose entwickeln. Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden *Ductus arteriosus Botalli* erhöhen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber

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 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 (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. 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-ratiopharm*[®] sofort abgesetzt werden.

Bei nur kurzer Zeit zurückliegender oraler Aufnahme empfehlen sich Maßnahmen der primären Giftelimination (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 (z. B. bei Patienten mit Prostatahyperplasie) muss für freien Harnabfluss gesorgt werden, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung 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 wirksames Diuretikum

ATC-Code: C03CA01

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. 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 Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Wirksamkeit kommt.

Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

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-Aldosteron-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

Furosemid wirkt blutdrucksenkend infolge einer gesteigerten Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Ein Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 Stunde gemessen, bei den Retardkapseln nach ca. 3,5 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 95 %; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG (bei Neugeborenen 0,8 l/kg KG).

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10 %) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt zu zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 1 Stunde; sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die akute orale Toxizität war bei allen getesteten Spezies gering. Chronische Toxizitätsstudien an Ratte und Hund führten zu Veränderungen an den Nieren (u. a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren).

In-vitro- und *In-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie ergaben für Furosemid keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial.

Mutagenität und Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxikologie traten an Rattenfeteten nach Gabe hoher Dosen eine verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie), sowie Hydronephrosen bei Maus- und Kaninchenfeteten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Maisstärke, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

5 Jahre

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackung

5 Jahre

HDPE-Flasche

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zusätzlich für *Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten*

HDPE-Flasche

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Zusätzlich für *Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten*

HDPE-Flasche

Packung* mit 100 Tabletten

*zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg Tabletten

45266.01.00

Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

45266.02.00

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juli 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Furosemid-ratiopharm® 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– Furosemid-ratiopharm® 125 mg Tabletten

Für Furosemid-ratiopharm® 125 mg Tabletten wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat (Furosemid-Lösung) durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Furosemid-ratiopharm® 125 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat (Furosemid-Lösung, entspr. 125 mg Furosemid):

	Furosemid-ratiopharm® 125 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	2125,25 ± 834,28	4386,96 ± 1113,64
t _{max} [h]	1,78 ± 0,97	0,65 ± 0,35
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	6544,53 ± 1884,69	8119,77 ± 1775,18

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

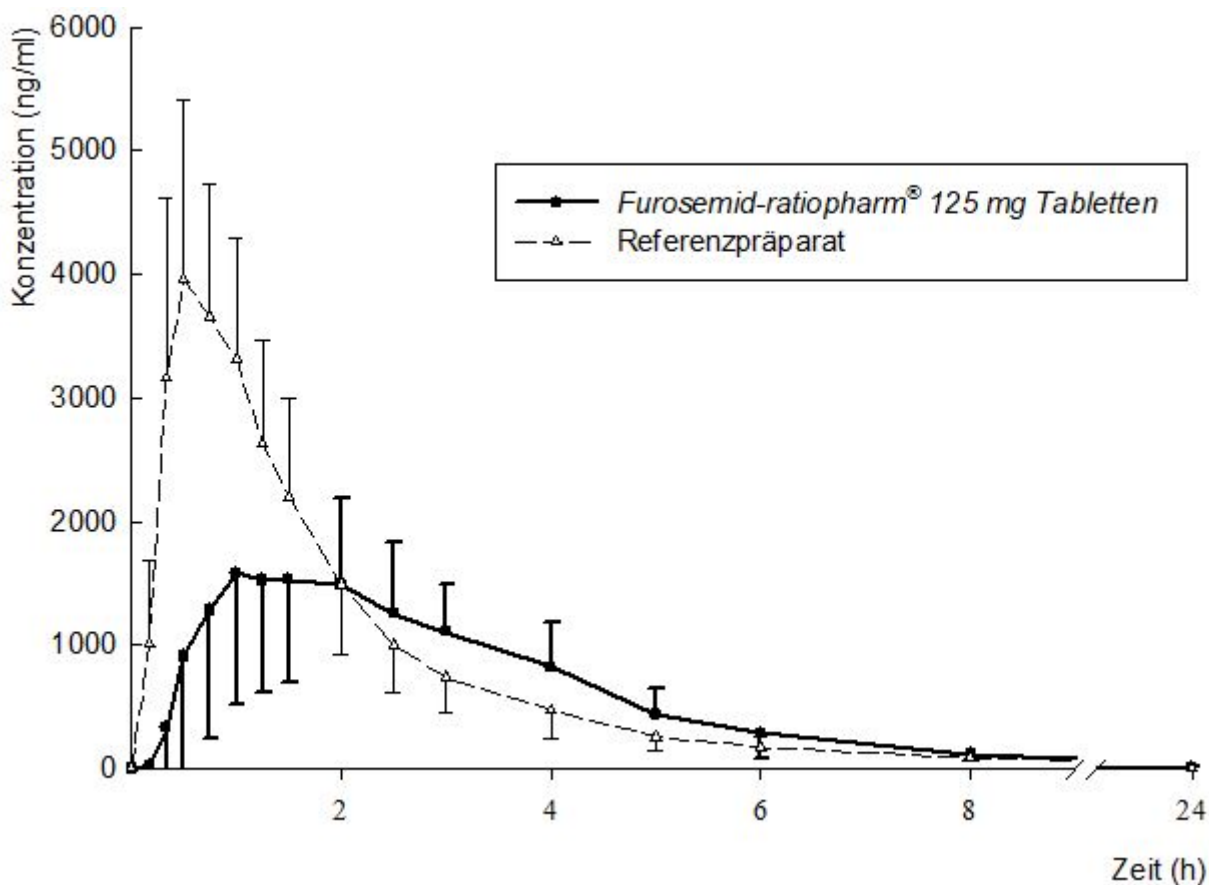


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Furosemid-ratiopharm® 125 mg Tabletten (Testpräparat) bzw. Referenzpräparat (Furosemid-Lösung, entspr. 125 mg Furosemid).

Furosemid-ratiopharm[®] 125 mg, 250 mg Tabletten

ratiopharm

– Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten

Für Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat (Furosemid-Lösung) durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat (Furosemid-Lösung, entspr. 250 mg Furosemid):

	Furosemid-ratiopharm [®] 250 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	4433,21 ± 1726,06	5078,88 ± 1762,25
t _{max} [h]	1,34 ± 1,06	0,92 ± 0,65
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	13578,24 ± 4392,72	14294,51 ± 4457,68

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

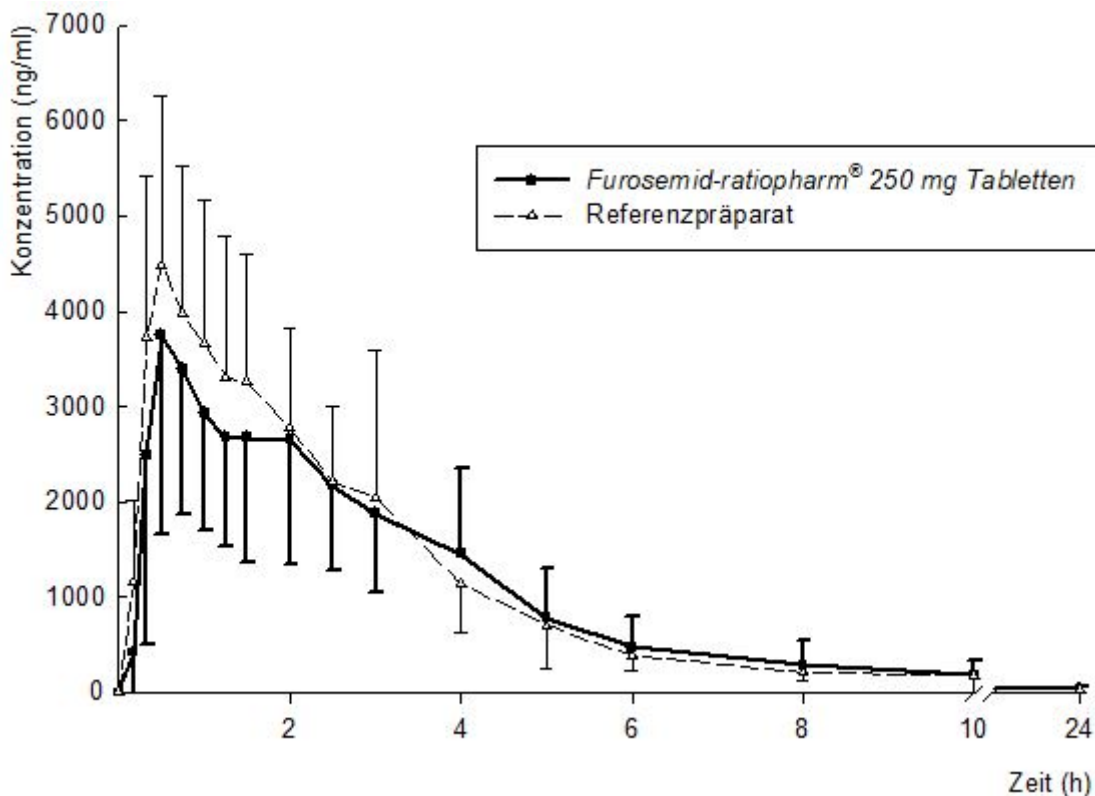


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten (Testpräparat) bzw. Referenzpräparat (Furosemid-Lösung, entspr. 250 mg Furosemid).

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Furosemid-ratiopharm[®] 250 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 94,99 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.