

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Hartgelatinekapsel mit olivgrünem oberen und gelborangem unteren Teil, in der weiße bis gelbliche Pellets enthalten sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber
- Ödeme infolge Erkrankungen der Nieren (beim nephrotischen Syndrom steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund)
- arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber

Therapieeinleitung im Allgemeinen mit 1-mal 2 Retardkapseln (entsprechend 60 mg Furosemid) täglich morgens. In schwereren Fällen kann mit 4 Retardkapseln (entsprechend 120 mg Furosemid) täglich begonnen werden.

Erhaltungsdosis: 2 Retardkapseln (entsprechend 60 mg Furosemid) täglich oder jeden 2. bzw. 3. Tag. Bei unzureichendem Ansprechen 4 Retardkapseln (entsprechend 120 mg Furosemid) täglich oder jeden 2. bzw. 3. Tag. Der durch die verstärkte Diurese hervorgerufene Gewichtsverlust sollte 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Ödeme infolge Erkrankungen der Nieren

Therapieeinleitung im Allgemeinen mit 1-mal 2 Retardkapseln (entsprechend 60 mg Furosemid) täglich morgens. In schwereren Fällen kann mit 4 Retardkapseln (entsprechend 120 mg Furosemid) täglich begonnen werden.

Erhaltungsdosis: 2 Retardkapseln (entsprechend 60 mg Furosemid) täglich oder jeden 2. bzw. 3. Tag. Bei unzureichendem Ansprechen 4 Retardkapseln (entsprechend 120 mg Furosemid) täglich oder jeden 2. bzw. 3. Tag.

Der durch die verstärkte Diurese hervorgerufene Gewichtsverlust sollte 1 kg/Tag nicht überschreiten.

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

Arterielle Hypertonie

In der Regel 1-mal 2 Retardkapseln (entsprechend 60 mg Furosemid) täglich allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. In schwereren Fällen können anfangs 4 Retardkapseln (entsprechend 120 mg Furosemid) täglich verabreicht werden.

Art und Dauer der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Furosemid, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- Coma und Praecoma hepaticum
- schwerer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- stillenden Frauen

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 Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Hypoproteinämie, z.B. bei nephrotischem Syndrom (vorsichtige Einstellung der Dosierung)
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung
- 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, Nierenultraschall)

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

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

Während einer Langzeittherapie mit ***Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln*** 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, Diarrhoe 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.

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.

Die Anwendung von ***Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln*** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von ***Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln*** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ***Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln*** nicht einnehmen.

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 der Niere 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.

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-Intervalles verursachen können (z.B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die Toxizität hoch dosierter Salizylate 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 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.

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

Wenn andere Antihypertonika, 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-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-Antagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

Furosemid kann die renale Elimination von Probenecid, Methotrexat und anderen Arzneimitteln, die wie Furosemid in der Niere 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 grö-

ßeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

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

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

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin 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, die mit Furosemid behandelt wurden, trat häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Fötus genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubin 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/Fötus keine ausreichenden Erfahrungen vor. Beim Feten kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet.

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 auch Abschnitt 4.3).

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

Durch individuell auftretende, unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Eosinophilie, Leukopenie

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen der Haut)

Selten: fieberhafte Zustände, Entzündungen der Blutgefäße (Vaskulitis), Nierenentzündung (interstitielle Nephritis), schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9).

Endokrine Erkrankungen

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 Stoffwechsellaage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig werden während einer Furosemid-Therapie als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium) angezeigt.

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

Infolge erhöhter renaler Natriumverluste kann es – insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid – zu einer Hyponatriämie mit entsprechender Symptomatik kommen. Häufig beobachtete Symptome

eines Natriummangelzustandes sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

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

Erhöhte renale Calciumverluste können zu einer Hypokalzämie führen. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten wurde als Folge einer Hypomagnesiämie in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste unter Behandlung mit **Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln** kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter Therapie mit Furosemid zu einer Hyperurikämie. Diese kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter Furosemid-Therapie kann ein Anstieg des Cholesterins und der Triglyzeride im Serum auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Parästhesien

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kommt es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus aurium). Mit dieser Möglichkeit ist vor allem bei zu schneller i.v.-Injektion – insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z.B. bei nephrotischem Syndrom) – zu rechnen.

Herzerkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: akute Pankreatitis, intrahepatische Cholestase, Erhöhung der Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen (z.B. bullöse Exantheme, Urtikaria, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter Furosemid kann vorübergehend ein Anstieg des Kreatinins und Harnstoffs im Serum beobachtet werden.

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z.B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch Furosemid auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Selten: interstitielle Nephritis

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Frühgeborenen, die mit Furosemid behandelt werden, können 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: fieberhafte Zustände

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® 30 mg Retardkapseln** sofort abgesetzt werden.

Bei nur kurze 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 Prostatahypertrophie) 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 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 vaso-konstriktorische 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 Std. gemessen, bei den Retardkapseln nach ca. 3,5 Std.

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 Potential.

Mutagenität und Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumor-erzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

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

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Triethylcitrat, Siliciumdioxid, Gelatine, Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterpackung

Packung mit 20 Retardkapseln

Packung mit 50 Retardkapseln

Packung mit 100 Retardkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6306302.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. August 1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:
4. Dezember 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln

Für **Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln** wurde im Jahr 1992 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Kapsel **Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	149 ± 109,5	165,9 ± 118,5
t_{\max} [h]	2,93 ± 1,22	3,32 ± 1,33
AUC [h × ng/ml]	781,2 ± 366,8	746,1 ± 257,9

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln** im Vergleich zum Referenzpräparat: 104,7 %.

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

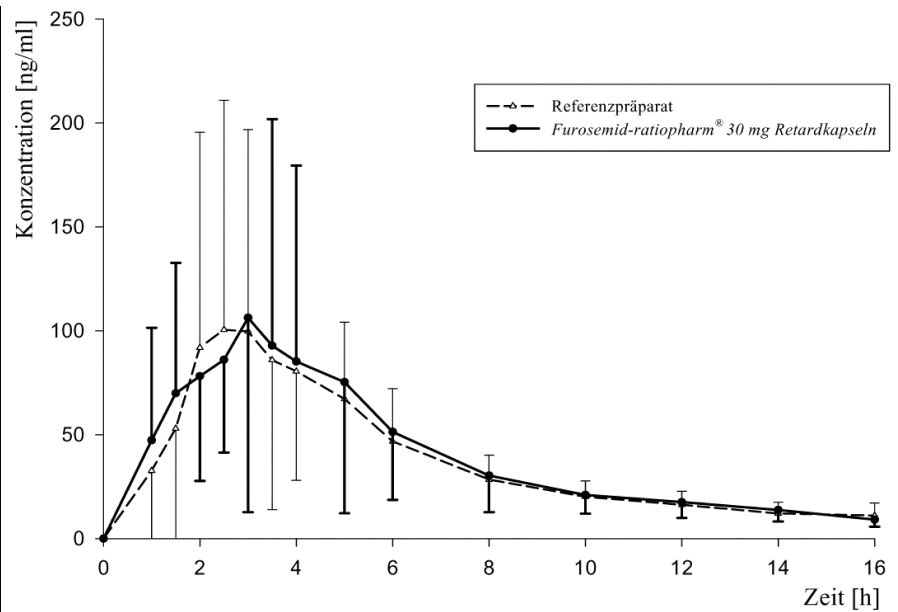


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 **Furosemid-ratiopharm® 30 mg Retardkapseln** bzw. Referenzpräparat.