

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL*Furosemid-ratiopharm® 40 mg**Tabletten**Furosemid-ratiopharm® 500 mg**Tabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG***Furosemid-ratiopharm® 40 mg**Tabletten*

Jede Tablette enthält 40 mg Furosemid.

*Furosemid-ratiopharm® 500 mg**Tabletten*

Jede Tablette enthält 500 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM*Furosemid-ratiopharm® 40 mg**Tabletten*

Tablette

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit breiter, geschwungener Bruchkerbe.

*Furosemid-ratiopharm® 500 mg**Tabletten*

Tablette

Weiße, oblonge Tablette mit drei Bruchkerben.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete***Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten*

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

*Furosemid-ratiopharm® 500 mg**Tabletten*

Die Anwendung der hoch dosierten Zubereitung dieser Arzneimittel ist ausschließlich bei Patienten mit stark verminderter Glomerulumfiltration (Glomerulumfiltratwerte < 20 ml/min) angezeigt.

- Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prädialytisches 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,
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**Furosemid-ratiopharm® 40 mg
Tabletten**

- Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber

In der Regel nehmen Erwachsene als Initialdosis 40 mg Furosemid. Bei Ausbleiben einer befriedigenden Diurese kann die Einzeldosis nach 6 Stunden auf 80 mg Furosemid verdoppelt werden. Bei weiterhin unzureichender Diurese können nach weiteren 6 Stunden nochmals 160 mg Furosemid verabreicht werden. Falls notwendig können unter sorgfältiger klinischer Überwachung in Ausnahmefällen Anfangsdosen von über 200 mg zur Anwendung kommen. Die tägliche Erhaltungsdosis liegt in der Regel bei 40–80 mg Furosemid. Der durch die verstärkte Diurese hervorgerufene Gewichtsverlust darf 1 kg/Tag nicht überschreiten.

- Ödeme infolge Erkrankungen der Nieren

In der Regel nehmen Erwachsene als Initialdosis 40 mg Furosemid. Bei Ausbleiben einer befriedigenden Diurese kann die Einzeldosis nach 6 Stunden auf 80 mg Furosemid verdoppelt werden. Bei weiterhin unzureichender Diurese können nach weiteren 6 Stunden nochmals 160 mg Furosemid verabreicht werden. Falls notwendig können unter sorgfältiger klinischer Überwachung in Ausnahmefällen Anfangsdosen von über 200 mg zur Anwendung kommen. Die tägliche Erhaltungsdosis liegt in der Regel bei 40–80 mg Furosemid. Der durch die verstärkte Diurese hervorgerufene Gewichtsverlust darf 1 kg/Tag nicht überschreiten. Beim nephrotischen Syndrom muss wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

- Ödeme infolge Verbrennungen

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

- Arterielle Hypertonie

In der Regel 1-mal täglich 40 mg Furosemid allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

- Anwendung bei Kindern

Kinder erhalten im Allgemeinen 1 (bis 2) mg Furosemid pro kg Körpergewicht und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag.

**Furosemid-ratiopharm® 500 mg
Tabletten**

- Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prädialytisches 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.

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® 500 mg Tabletten** übergangen werden. Dabei kann die Dosis von 250 mg Furosemid auf bis zu 1.000 mg Furosemid gesteigert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten 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® 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

Zusätzlich dürfen **Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten** nicht angewendet werden bei:

- 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 Vor-
sichtsmaßnahmen 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 Prostatahyperplasie) 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.

Sonstige Hinweise:

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, 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®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Furosemid-ratiopharm®** 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®** 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 führen. Lakritze wirkt 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.

Die Toxizität hochdosierter Salizylate kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

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

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

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.

Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch Furosemid verstärkt werden. Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden in Kombination mit ACE-Hemmern beobachtet, wenn der ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde (Erstdosis-Hypotonie). 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 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 den anderen Arzneimitteln) 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 pressorischen Aminen (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

Sonstige Wechselwirkungen

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 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 individuelle 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	≥ 10 % der Behandelten
Häufig	< 10 %, aber ≥ 1 % der Behandelten
Gelegentlich	< 1 %, aber ≥ 0,1 % der Behandelten
Selten	< 0,1 %, aber ≥ 0,01 % der Behandelten
Sehr selten	< 0,01 % der Behandelten
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 „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)
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 Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig werden während einer Furosemid-Therapie als Folge der vermehrten Elektrolyt- 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®** kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits beste-

hende 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.

Herzkrankungen

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.

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)
Selten: Vaskulitis

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 Prostatahyperplasie, 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, 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: 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.bfma.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, Elektrolystörungen (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 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: Schocklage, 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 $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -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 distaltubulären K^+ -Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca^{2+} - und Mg^{2+} -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 vasculäre 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 tumorerzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

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.

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

Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten

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

Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolöse.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten

PVC-Alu-Blisterpackung

5 Jahre

HDPE-Flasche

4 Jahre

Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten

PVC-Alu-Blisterpackung

5 Jahre

HDPE-Flasche

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten

PVC-Alu-Blisterpackung

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

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

Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten

PVC-Alu-Blisterpackung

Nicht über 30 °C lagern. Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

HDPE-Flasche

Nicht über 30 °C lagern. Das Tablettenbehältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterpackung

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

HDPE-Flasche

Packung* mit 100 Tabletten

* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten

234.00.00

Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten

41654.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

8. Januar 1979

Datum der Verlängerung der Zulassung:

4. Dezember 2002

Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

4. Dezember 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung:

4. Dezember 2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 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® 40 mg Tabletten

Für **Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten** wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	1140,89 ± 434,35	1262,02 ± 337,91
t_{max} [h]	1,33 ± 0,65	1,43 ± 0,69
AUC [h × ng/ml]	2464,67 ± 746,16	2704,47 ± 721,84

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 91,1 % (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.

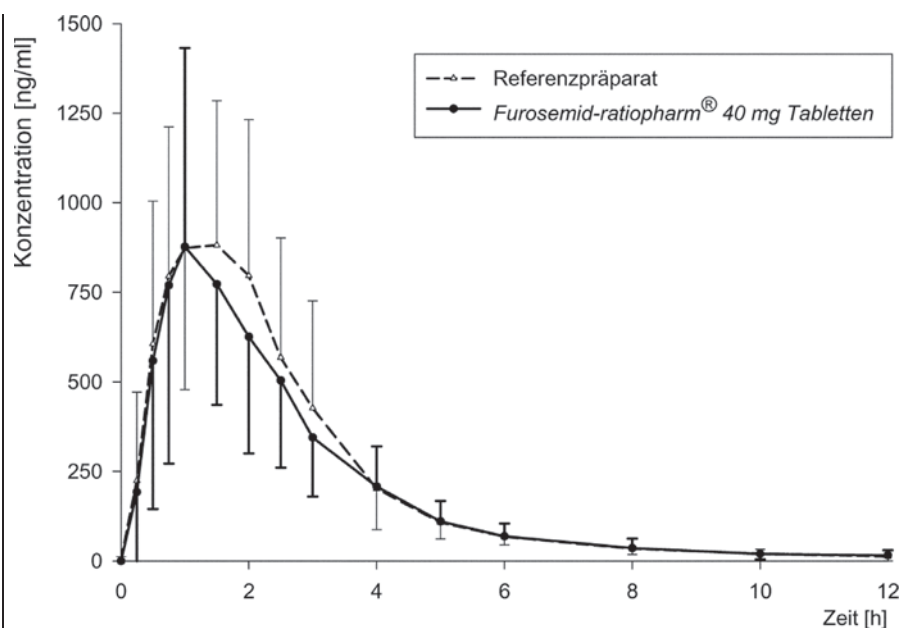


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten**

Für **Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten** wurde im Jahr 1993/94 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	12793 ± 5512	11111 ± 4857
t_{max} [h]	1,94 ± 0,68	2,06 ± 0,74
AUC [h × ng/ml]	74160 ± 31675	66573 ± 26857

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

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 110,75 % (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.

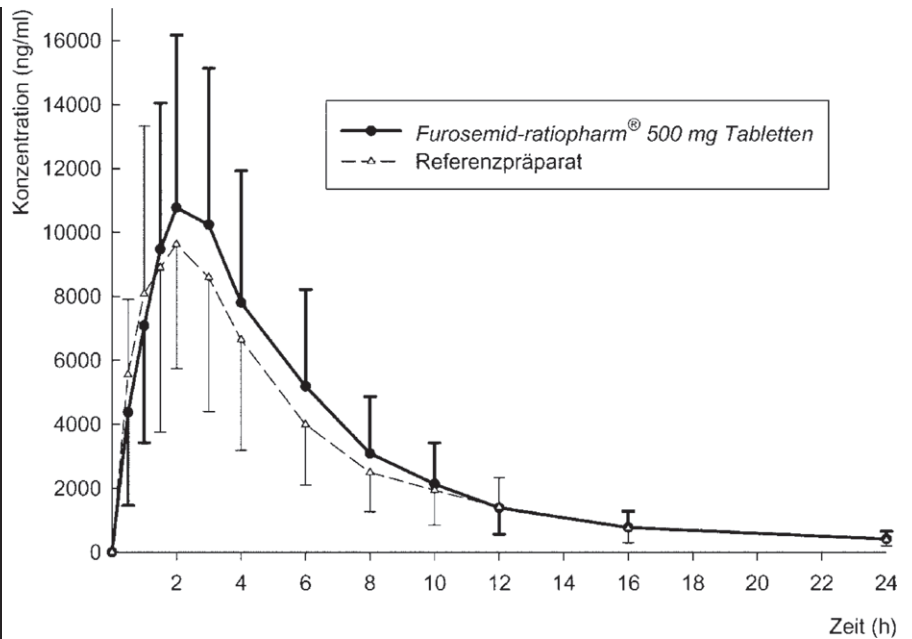


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Furosemid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.