ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid Bluefish 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 40 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 105 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer oder fast weißer, runder Tabletten mit der Beschriftung „F“ und „40“, getrennt durch die Bruchrinne auf der einen und glatt auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Ödemen in Zusammenhang mit:

- Herzinsuffizienz
- Leberzirrhose
- Nierenerkrankungen einschließlich Nephrotisches Syndrom. Bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom hat die Behandlung der Grunderkrankung oberste Priorität.

Arterieller Bluthochdruck.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es ist die niedrigste wirksame Dosis für den einzelnen Patienten zu verwenden.

Bei Erwachsenen ist die empfohlene maximale Tagesdosis 1500 mg Furosemid.

Die übliche Anfangsdosis für Erwachsene beträgt 20 mg (1/2 Tablette) bis 80 mg (2 Tabletten).
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg pro Tag (1/2 Tablette) bis 40 mg (1 Tablette).

Die folgenden Dosierungsrichtlinien gelten für Erwachsene:

Ödeme im Zusammenhang mit Herzerkrankungen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg bis 80 mg täglich, aufgeteilt in 2 oder 3 Dosen. Diese Dosis kann je nach Bedarf eingestellt werden, entsprechend der individuellen Reaktion.

Ödeme im Zusammenhang mit Nierenerkrankungen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg bis 80 mg pro Tag. Bei Bedarf ist die Dosierung entsprechend der individuellen Reaktion anzupassen. Die gesamte tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in zwei getrennten Dosen verabreicht werden.

Ödeme im Zusammenhang mit Nephrotischem Syndrom

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg bis 80 mg pro Tag als Einzeldosis oder aufgeteilt in getrennte Dosen. Die Dosis kann entsprechend der individuellen Reaktion nach Bedarf eingestellt werden.

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom muss die Dosierung mit Vorsicht bestimmt werden, da das Risiko einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen besteht.

Ödeme hepatogener Ursache

Furosemid wird als Ergänzung zu Aldosteronagonisten verwendet, wenn die Behandlung mit diesen allein nicht ausreicht. Um Komplikationen wie orthostatische Hypotonie, Elektrolytstörungen und ein Säure-Base Ungleichgewicht zu verhindern, ist die Dosis unter Berücksichtigung des initialen Flüssigkeitsverlusts vorsichtig schrittweise aufzutitrieren. Im Falle von Erwachsenen bedeutet dies, dass die Dosis zu einem Verlust von etwa 0,5 kg Körpergewicht pro Tag führt.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg bis 80 mg täglich als Einzeldosis oder aufgeteilt in getrennte Dosen. Diese Dosis kann nach Bedarf eingestellt werden, je nach individuellem Ansprechen. Im Falle, dass eine intravenöse Behandlung absolut notwendig ist, ist die Anfangsdosis 20 mg bis 40 mg.

Arterieller Bluthochdruck

Furosemid kann allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verwendet werden. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg bis 40 mg pro Tag. Im Falle der Hypertonie mit chronischem Nierenversagen kann eine höhere Dosis erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die Dosis dem Körpergewicht nach zu reduzieren. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 6 mg/kg (maximal 40 mg täglich). Wenn die diuretische Wirkung nach der ersten Dosis nicht zufriedenstellend ist, kann die Dosis um 1 oder 2 mg/kg erhöht werden, jedoch nicht früher als 6 bis 8 Stunden nach der letzten Dosis (maximal 40 mg täglich).

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg/Tag. Die Dosis ist aufzutitrieren, bis eine ausreichende Wirkung erzielt wird.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind auf nüchternen Magen mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer Allergie gegen Sulfonamide (z. B. Sulfonamidantibiotika oder Sulfonylharnstoffe) können eine Kreuzallergie gegen Furosemid entwickeln.
- Hypovolämie oder Dehydration
- Nierenversagen mit Anurie, das nicht auf Furosemid anspricht
- Schwere Hypokalämie
- Schwere Hyponaträmie
- Präkomatöse und komatöse Zustände, die mit einer hepatischen Enzephalopathie assoziiert sind
- Stillende Frauen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine ungehinderte Harnausscheidung sollte sichergestellt werden. Patienten mit partiellen Harnausflussbehinderung (z. B. Patienten mit eingeschränkter Miktio, Prostatahyperplasie und Harnröhrenstriktur) haben ein erhöhtes Risiko für eine akute Retention, und sollten sorgfältig überwacht werden - vor allem während der Einleitung der Behandlung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen und/oder Dosisreduktion erforderlich:

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.

Besonders sorgfältige Überwachung ist notwendig bei:

- Patienten mit Hypotonie
- Patienten, die einem Risiko für einem ausgeprägten Blutdruckabfall haben, beispielsweise Patienten mit signifikanter Stenose der Koronararterien oder der das Gehirn versorgenden Blutgefäße.
- Patienten, bei denen sich latente Diabetes manifestiert oder der Insulinbedarf des Diabetes-Patienten sich erhöhen kann.
- Patienten mit Gicht.
- Patienten mit Leber-Nieren-Syndrom.
- Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. assoziiert mit nephrotischem Syndrom (die Wirkung von Furosemid kann abgeschwächt und seine Ototoxizität potenziert werden). Vorsichtige Dositration ist erforderlich.
- Frühgeborenen (mögliche Entwicklung einer Nephrocalzinose/Nephrolithiasis; die Nierenfunktion muss überwacht und eine Nierensonographie durchgeführt werden). Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann die diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Wochen nach der Geburt das Risiko eines persistierender Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Elektrolyt-Mangel. Eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Natrium, Kalium, Kreatinin und Glukose wird in der Regel während der Therapie empfohlen; insbesondere ist eine engmaschige Überwachung bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung Elektrolytstörungen oder bei erheblichen zusätzlichen Flüssigkeitsverlust erforderlich. Hypovolämie oder Dehydratation sowie eine signifikante Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen muss korrigiert werden. Dies kann die vorübergehende Aussetzung von Furosemid erfordern.

Während einer Langzeitbehandlung mit Furosemid sollte Thiamin ergänzt werden.

Thiamin-Mangel aufgrund der erhöhten Nierenausscheidung kann zu einer Verringerung der myocardialen Kontraktilität beitragen.

Während einer Langzeitbehandlung mit Furosemid ist ein Kalium-reiche Ernährung immer angezeigt (zum Beispiel Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Spinat, Trockenfrüchte). Manchmal ist eine medizinische Substitution des Kaliums empfohlen. In anderen Fällen (d. h. Leberzirrhose) ist es angezeigt, durch Verabreichung eines kaliumsparenden Agens Hypokaliämie und metabolische Alkalose zu verhindern.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon

In plazebokontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %: mittleres Alter 89 Jahre; range: 75–97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich Risperidon (3,1 %: mittleres Alter 84 Jahre; range: 70–96 Jahre) oder Furosemid (4,1 %: mittleres Alter 80 Jahre; range: 67–90 Jahre) erhielten. Eine Anwendung von Risperidon zusammen mit anderen Diuretika (v. a. Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit vergleichbaren Ergebnissen assoziiert.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde wurde nicht identifiziert, und kein einheitliches Muster für die Todesursache wurde beobachtet. Dennoch sollte vor der Anwendung

eine Nutzen-Risiko-Abwägung für diese Kombination oder eine gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika erfolgen. Eine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten, die andere Diuretika in Kombination mit Risperidon anwendeten, wurde nicht festgestellt. Unabhängig von der Behandlung war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und muss daher bei älteren dementen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Furosemid Bluefish enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glukose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Chloralhydrat

In Einzelfällen traten Erröten, übermäßiges Schwitzen, Angst, Übelkeit, erhöhter Blutdruck und Tachykardie nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Chloralhydrat auf.

Folglich wird die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat nicht empfohlen.

Ototoxische Antibiotika

Furosemid kann die Ototoxizität von Aminoglykosiden (das heißt Kanamycin, Gentamicin und Tobramycin) und andere ototoxische Medikamente potenzieren. Da irreversible Schäden auftreten können, sollten diese Medikamente nur zusammen mit Furosemid gegeben werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist.

Cisplatin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid besteht ein Risiko für ototoxischen Effekte. Außerdem kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen, wenn Furosemid gleichzeitig mit Cisplatin nicht in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz zur forcierten Diurese eingesetzt wird.

Sucralfat

Orales Furosemid und Sucralfat sollten in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden, da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm vermindern kann.

Lithium

Wie bei anderen Diuretika kann der Serumlithiumpiegels erhöht werden, wenn Lithium gleichzeitig mit Furosemid gegeben wird, was zu erhöhten Lithium-Toxizität führt, einschließlich erhöhter Risiken von kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium. Daher wird empfohlen, dass der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht wird und gegebenenfalls die Lithiumdosierung bei Patienten, die diese Kombination erhalten, angepasst wird.

Antihypertonika

Die Dosierung gleichzeitig verabreichter Herzglykoside, Diuretika, antihypertensiver Medikamente oder anderer Medikamente mit blutdrucksenkenden Potenzial kann eine Anpassung erfordern, da mit einem ausgeprägterem Abfall des Blutdrucks zu rechnen ist, wenn gleichzeitig Furosemid gegeben wird.

Patienten, die andere Diuretika oder Antihypertensiva einnehmen, können schwere Hypotension und Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich Niereninsuffizienz erleiden, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zum ersten Mal oder mit höheren Dosen.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Verabreichung von Furosemid oder einer Dosisreduktion über drei Tage sollte vor Ersteinnahme oder Erhöhung der Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen werden.

Risperidon

Vorsicht ist geboten und die Risiken und Vorteile der Kombination oder Co-Behandlung mit Furosemid oder mit anderen potenten Diuretika sollten vor der Entscheidung zum Gebrauch abgewogen werden. Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf eine erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die Risperidon gleichzeitig erhalten.

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)

Bestimmte nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) könnten die blutdrucksenkende Wirkung von Furosemid abschwächen. Bei dehydrierten bzw. hypovolämischen Patienten können NSAR zu akutem Nierenversagen führen. Furosemid kann eine Salizylattoxizität verstärken.

Phenytoin

Die Wirkung von Furosemid kann herabgesetzt sein, wenn es gleichzeitig mit Phenytoin verabreicht wird.

Herzglykoside

Wenn sich während der Behandlung mit Furosemid Hypokaliämie und/oder Magnesiummangel entwickeln, besteht ein erhöhtes Risiko für die Toxizität von Herzglykosiden und Medikamenten, die eine QT-Intervall-Verlängerung verursachen können.

Probenecid, Methotrexat und andere Medikamente die, wie Furosemid, signifikanter renaler tubulärer Sekretion unterworfen sind, können die Wirkung von Furosemid reduzieren. Im Gegensatz dazu kann Furosemid die renale Ausscheidung dieser Medikamente verringern. Bei hochdosierter Behandlung (insbesondere von Furosemid und dem anderen Medikament), kann dies zu einem erhöhten Serumspiegel führen und zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen von Furosemid oder der Begleitmedikation.

Furosemid kann die Wirkung von Antidiabetika und Sympathomimetika verringern, die den Blutdruck erhöhen (d. h. Adrenalin, Noradrenalin).

Furosemid kann die Wirkung von Muskelrelaxantien des Curare Typs und Theophyllin potenzieren.

Die toxischen Wirkungen von nephrotoxischen Arzneimitteln kann durch die gleichzeitige Gabe von Furosemid erhöht werden.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Furosemid und hohe Dosen bestimmter Cephalosporine erhalten, entwickeln.

Kortikosteroide, Carbenoxolon, Lakritze, B₂ Sympathomimetika in großen Mengen und eine längere Verwendung von Abführmitteln kann das Risiko zur Entwicklung einer Hypokaliämie erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin A und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko für Gicht aufgrund von Hyperurikämie induziert durch Furosemid und die niedrige renale Ausscheidung von Harnsäure durch Ciclosporin verbunden.

Bei Patienten mit hohem Risiko für durch Röntgenkontrastmittel induzierte Nephropathie kann Furosemid zu einer höheren Inzidenz von Verschlechterung der Nierenfunktion nach Verabreichung von Röntgenkontrastmittel führen, verglichen mit Patienten mit ebenfalls hohem Risiko, die vor der Verabreichung des Röntgenkontrastmittels nur i.v. Hydratation erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf Furosemid nicht gegeben werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Furosemid ist plazentagängig und kann daher die Harnausscheidung des Fötus erhöhen.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht 100 % der mütterlichen Serumkonzentration im Nabelschnurblut. Keine Fehlbildungen beim Menschen, die mit Furosemid Exposition in Verbindung

gebracht werden könnten wurden bisher gemeldet. Allerdings gibt es nicht genügend Erfahrung, um eine abschließende Beurteilung einer möglichen schädlichen Wirkung auf den Embryo/Fötus zu erlauben. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In utero kann die Urinproduktion im Fötus stimuliert werden. Urolithiasis wurde nach der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid beobachtet.

In der Schwangerschaft darf Furosemid nur auf Rat eines Arztes und nur verwendet werden, wenn das Ödem nicht mit der Schwangerschaft in Zusammenhang steht. Die Behandlung mit Diuretika von Ödemen und Bluthochdruck verursacht durch Schwangerschaft ist generell nicht ratsam, da die physiologische Hypovolämie vergrößert und die Plazenta Perfusion abgesenkt werden kann. Die Behandlung während der Schwangerschaft erfordert eine Überwachung des fötalen Wachstums. Wenn die Verwendung von Furosemid zur Behandlung von Herz- oder Niereninsuffizienz während der Schwangerschaft notwendig ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Elektrolyte, des Hämatokrit und des fetalen Wachstums von wesentlicher Bedeutung. Eine mögliche Verschiebung von Bilirubin aus der Albuminbindung und somit ein erhöhtes Risiko von Kernikterus bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert.

Stillzeit

Furosemid geht in die Muttermilch über und kann die Laktation hemmen. Frauen dürfen daher nicht mit Furosemid behandelt werden, wenn sie stillen. Gegebenenfalls muss das Stillen abgebrochen werden.

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

Einige unerwünschte Wirkungen, d. h. Hypotonus, kann die Fähigkeit sich zu konzentrieren und zu reagieren beeinflussen und damit ein Risiko in Situationen darstellen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (zum Beispiel beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1.387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. *Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig: $\geq 1/10$; Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; Sehr selten: $< 1/10.000$; Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

System Organklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig:</i> Hämokonzentration <i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie <i>Selten:</i> Eosinophilie, Leukopenie <i>Sehr selten:</i> aplastische Anämie oder hämolytische Anämie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Hypovolämie und Dehydratation (besonders bei älteren Patienten), erhöhte Kreatinin-Spiegel, erhöhte Triglycerid-Spiegel <i>Häufig:</i> Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypokaliämie, erhöhte Cholesterinspiegel im Blut, erhöhte Harnsäure im Blut und Gichtanfälle, Urinvolumen erhöht. <i>Gelegentlich:</i> Variation der Glukosetoleranz, ein latenter Diabetes mellitus kann sich manifestieren (siehe Abschnitt 4.4)

	<i>Nicht bekannt:</i> Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Blut-Harnstoff erhöht, metabolische Alkalose, Bartter-Syndrom (bei Missbrauch und/oder längerem Furosemid Gebrauch).
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit hepatozellulären Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.3) <i>Selten:</i> Parästhesien <i>Nicht bekannt:</i> Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich:</i> Hörstörungen, obwohl in der Regel vorübergehend, vor allem bei Patienten mit Nierenversagen, Hypoproteinämie (z. B. bei nephritischem Syndrom) und/oder bei zu schnelle Furosemid-Injektion, Taubheit (manchmal irreversibel) <i>Sehr selten:</i> Tinnitus
Gefäßerkrankungen	<i>Selten:</i> Vaskulitis <i>Nicht bekannt:</i> Thrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit <i>Selten:</i> Erbrechen oder Durchfall <i>Sehr selten:</i> akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten:</i> Cholestase, Erhöhung der Transaminasen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Juckreiz, Nesselsucht, Hautausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, exfoliative Dermatitis, Purpura, Photosensitivität <i>Nicht bekannt:</i> Stevens-Johnson-Syndrom, AGEP (akute generalisierte exanthematische Pustulose) und DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	<i>Häufig:</i> Erhöhung des Urinvolumens <i>Selten:</i> interstitielle Nephritis <i>Nicht bekannt:</i> Natrium im Urin erhöht, Chlorid im Urin erhöht, Harnverhalt (bei Patienten mit Blasenstörungen, Prostatahyperplasie oder Urethrostenose, siehe Abschnitt 4.4). Nephrocalzinose/Nephrolithiasis bei Frühgeborenen
Angeborene familiäre und genetische Erkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Risiko für persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöht, wenn Furosemid Frühgeborenen innerhalb der ersten Lebenswochen verabreicht wird
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Selten:</i> 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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Das Krankheitsbild in akuten oder chronischen Überdosierung hängt in erster Linie von dem Ausmaß und die Folgen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusts ab, z. B. Hypovolämie, Dehydrierung, Bluteindickung, Herzrhythmusstörungen - einschließlich A-V-Block und Kammerflimmern. Die

Symptome dieser Störungen sind schwere Hypotonie (bis zum Schock), akutes Nierenversagen, Thrombose, Delirium, schlaffe Lähmung, Apathie und Verwirrung.

Behandlung

Es gibt keine spezifischen Antidote zu Furosemid. Wenn die Einnahme noch nicht lange her ist, kann versucht werden, die weitere systemische Absorption durch Maßnahmen wie Magenspülung oder andere, die die Absorption minimieren können (d. h. Aktivkohle) zu begrenzen.

Klinisch relevanten Änderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt müssen korrigiert werden. Zusammen mit der Prävention und Behandlung von schweren Komplikationen infolge solcher Ungleichgewichte und andere Effekte im Körper können diese Korrekturmaßnahmen eine intensivmedizinische Überwachung und therapeutische Betreuung erfordern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stark wirksame Diuretika, reine Sulfonamide, 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^+ , K^+ und 2Cl^- -Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Als Folge kann die fraktionelle Natriumausscheidung dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Die erhöhte Natriumausscheidung führt sekundär zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K^+ -Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen.

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. Abgesehen davon vermindert Furosemid durch seiner natriuretische Wirkung die vaskuläre Reaktivität auf Katecholamine, die in hypertensive Patienten erhöht ist.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die diuretische Wirkung von Furosemid setzt 15 Minuten nach Gabe einer intravenösen Dosis und eine Stunde nach oraler Gabe einer Dosis ein.

Eine dosisabhängige Zunahme der Diurese und Natriurese wurde bei gesunden Probanden nachgewiesen, denen Furosemid verabreicht wurde (Dosen zwischen 10 mg und 100 mg). Die Wirkungsdauer bei gesunden Personen nach Verabreichung einer Dosis von 20 mg Furosemid intravenös betrug etwa 3 Stunden und 3 bis 6 Stunden in dem Fall einer 40 mg oral verabreichten Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Furosemid wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Für 40 mg liegt t_{max} zwischen 1 und 1,5 Stunden. Die Wirkstoffabsorption zeigt eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität.

Die Bioverfügbarkeit von Furosemid liegt in gesunden Probanden bei etwa 50 % bis 70 % für Tabletten.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Furosemid beträgt 0,1 bis 1,2 Liter pro kg Körpergewicht.

Etwa 98 % des zirkulierenden Arzneimittels ist an Plasmaproteine gebunden.

Furosemid wird hauptsächlich ohne Biotransformation über die Nieren ausgeschieden (60-70 %). 10 % bis 20 % einer Furosemid-Dosis erfährt vor Ausscheidung in den Urin eine Glucuronidierung. Die restliche Dosis wird nach der aktiven Gallensekretion im Kot ausgeschieden.

Die terminale Halbwertszeit nach intravenöser Gabe von Furosemid beträgt etwa 1 bis 1,5 Stunden. Furosemid wird mit der Muttermilch ausgeschieden. Furosemid ist plazentagängig und geht in den Fötus über. Die Furosemid-Konzentrationen im Fötus oder Neugeborenen sind identisch mit denen der Mutter.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Furosemid vermindert, und die Halbwertszeit verlängert sich. Die terminale Halbwertszeit kann bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 24 Stunden erreichen.

Bei nephrotischem Syndrom führt die verminderte Konzentration von Plasmaproteinen zu höheren Konzentrationen an freiem (nicht konjugiertem) Furosemid.

Weiterhin ist die Wirksamkeit von Furosemid bei diesen Patienten herabgesetzt.

Furosemid ist schlecht dialysierbar bei Patienten unter Hämodialyse, Peritonealdialyse oder CAPD (kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse).

Leberinsuffizienz

In Fällen von Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit von Furosemid reduziert.

Kongestive Herzinsuffizienz, schwere Hypertonie, ältere Menschen.

Die Ausscheidung von Furosemid ist aufgrund der verminderten Nierenfunktion bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie oder bei älteren Menschen verlangsamt.

Früh- und Neugeborene

In Abhängigkeit von der Nierenreife kann die Ausscheidung von Furosemid verlangsamt sein. Der Arzneimittelmetabolismus ist auch für Kinder mit Versagen der Glucuronidierungskapazität reduziert. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei Kindern im Alter von 33 Wochen nach Konzeption weniger als 12 Stunden. Bei Kindern im Alter von 2 Monaten ist der terminale Clearance identisch zu der von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute orale Toxizität war bei allen getesteten Tierarten gering. Studien zur chronischen Toxizität führte bei der Ratte und beim Hund zu Nierenveränderungen (unter anderem Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren).

In-vitro und *in-vivo* Tests der genetischen Toxikologie zeigten keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potential von Furosemid.

Langzeitstudien bei Mäusen und Ratten brachten keine relevanten Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Natriumstärkeglykolat (Typ A; Kartoffel)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVDC beschichtete PVC/Aluminium Blisterpackungen in einer Faltschachtel:

10, 20, 30, 50 und 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
11330 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

04.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig