



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Furosemid 40 - 1 A Pharma®

Wirkstoff: Furosemid 40 mg pro Tablette

Furosemid 125 - 1 A Pharma®

Wirkstoff: Furosemid 125 mg pro Tablette

Furosemid 250 - 1 A Pharma®

Wirkstoff: Furosemid 250 mg pro Tablette

Furosemid 500 - 1 A Pharma®

Wirkstoff: Furosemid 500 mg pro Tablette

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Furosemid 40 - 1 A Pharma*

1 Tablette enthält 40 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

*Furosemid 125 - 1 A Pharma*

1 Tablette enthält 125 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

*Furosemid 250 - 1 A Pharma*

1 Tablette enthält 250 mg Furosemid.

*Furosemid 500 - 1 A Pharma*

1 Tablette enthält 500 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

*Furosemid 40 - 1 A Pharma*

Weiße, runde, leicht gewölbte Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Furosemid 125 - 1 A Pharma*

Weiße, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

*Furosemid 250 - 1 A Pharma*

Weiß-gelbliche, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geviertelt werden.

*Furosemid 500 - 1 A Pharma*

Weiß-gelbliche, längliche Tablette mit dreifacher Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geviertelt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Furosemid 40 - 1 A Pharma*

- 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 125/250/500 - 1 A Pharma*

Die Anwendung der hochdosierten Zubereitungen Furosemid 125/250/500 - 1 A Pharma ist ausschließlich bei Patienten mit stark verminderter Glomerulumfiltration (Glomerulumfiltratwerte < 20 ml/min) angezeigt.

- Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prädiälytisches 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

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.

#### Dosierung bei Erwachsenen

*Furosemid 40 - 1 A Pharma*

Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens, der Leber oder der Niere\*

- 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 sollte 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 ausgeglichen werden.

#### Arterielle Hypertonie

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

*Furosemid 125/250/500 - 1 A Pharma*

Oligurie bei fortgeschrittener und terminaler Niereninsuffizienz (prädiälytisches 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, sodass die Ausschwemmung von Ödemen allmählich erfolgt.

Erst bei ungenügendem Ansprechen auf eine orale Dosis von 120 mg Furosemid pro Tag kann auf Furosemid 125/250/500 - 1 A Pharma übergegangen werden. Die Dosis kann auf bis zu 1.000 mg Furosemid gesteigert werden.

#### Dosierung bei Kindern

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

#### 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide (mögliche Kreuzallergie mit Furosemid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie, das auf eine Furosemid-Therapie nicht anspricht
- Coma und Praecoma hepaticum im Zusammenhang mit einer hepatischen Enzephalopathie
- schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8)
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Stillzeit

*Zusätzlich für Furosemid 125/250/500 - 1 A Pharma*

- normale Nierenleistung sowie eingeschränkte Nierenfunktion mit Glomeru-



lumfiltratwerten 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 Elek-

trolytausscheidung häufig Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet werden, sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte angezeigt.

Vor allem während einer Langzeittherapie mit Furosemid sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Bicarbonat, 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 sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Furosemid erfordern.

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

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust 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 75-97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70-96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67-90 Jahre) erhalten hatten. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war nicht mit einem ähnlichen Befund assoziiert.

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

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).

Die Anwendung von Furosemid - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Furosemid - 1 A Pharma als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

#### Furosemid 40/125/500 - 1 A Pharma Tabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel 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 den Nieren beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen.

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

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 bei-



den 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.

Die Toxizität hochdosierter 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 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 kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithiumplasma Spiegel sorgfältig zu überwachen.

Wenn andere Antihypertensiva, Diuretika oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial gleichzeitig mit Furosemid angewendet werden, ist ein stärkerer Blutdruckabfall zu erwarten. Mas-

sive 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 1. 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-Rezeptor-Antagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

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

Die Wirkung von Antidiabetika oder blutdruck erhöhenden 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).

#### Levothyroxin

Hohe Dosen Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteine inhibieren. Dadurch kann es zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg freier Schilddrüsenhormone kommen, insgesamt gefolgt von einer Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonspiegels. Die Schilddrüsenhormonspiegel sollten überwacht werden.

#### **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, 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 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 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.



# Furosemid - 1 A Pharma®

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung
<b>Häufigkeit</b>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
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.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
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.
Häufigkeit nicht bekannt	Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)</b>	
Sehr häufig	Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Dehydratation, Hypovolämie (besonders bei älteren Patienten). Triglyzeride im Blut erhöht
Häufig	Hyponatriämie und Hypochlorämie (insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid). Häufig beobachtete Symptome eines Natriummangelzustandes sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände. Hypokaliämie (insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten Kaliumverlusten, z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhö). 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. 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).
Häufigkeit nicht bekannt	Hypokalzämie. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen. Hypomagnesiämie. In seltenen Fällen wurde eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet. Metabolische Alkalose Pseudo-Bartter-Syndrom (im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitanwendung von Furosemid)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).
Selten	Parästhesien
Häufigkeit nicht bekannt	Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie), Kopfschmerzen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	meist reversible Hörstörungen. 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 aurium
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	(bei intravenöser Infusion): Hypotonie einschließlich Orthostasesyndrom (siehe Abschnitt 4.4). 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.
Selten	Vaskulitis
Häufigkeit nicht bekannt	Thrombose (insbesondere bei älteren Patienten)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Gelegentlich	Übelkeit
Selten	Erbrechen, Diarrhö
Sehr selten	akute Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Sehr selten	intrahepatische Cholestase, Erhöhung der Lebertransaminasen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, Ausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Photosensibilität
Häufigkeit nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufigkeit nicht bekannt	Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oftmals im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Sehr häufig	Anstieg des Kreatinins im Serum
Häufig	Urinvolumen erhöht
Selten	tubulointerstitielle Nephritis
Häufigkeit 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).
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	
Häufigkeit nicht bekannt	erhöhtes Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli, wenn Frühgeborene in den ersten Lebenswochen mit Furosemid behandelt werden
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	
Selten	Fieber



#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

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.

Siehe **Tabelle: Nebenwirkungen** auf Seite 4.

#### 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 Zustände 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 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 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 frei halten, 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  $\text{K}^+$ -Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Mg}^{2+}$ -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, sodass 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

##### Resorption

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 60-70 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder nephrotischem Syndrom kann die Resorption auf weniger als 30 % reduziert sein.

Ein Wirkungseintritt kann nach ca. 30 Minuten erwartet werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 Stunde nach Tabletteneinnahme gemessen.

##### Verteilung

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).

##### Biotransformation

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10 %) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden.



# Furosemid - 1 A Pharma®

## Elimination

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

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.

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

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
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

*Zusätzlich für Furosemid 40 - 1 A Pharma*

- Lactose-Monohydrat

*Zusätzlich für Furosemid 125/500 - 1 A Pharma*

- Hyprolose
- Lactose-Monohydrat

*Zusätzlich für Furosemid 250 - 1 A Pharma*

- Hyprolose
- Hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Furosemid 40/250/500 - 1 A Pharma*  
5 Jahre

*Furosemid 125 - 1 A Pharma*  
4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Bei starker Lichteinwirkung können sich die Tabletten gelb verfärben, die Wirksamkeit wird hierdurch nicht beeinträchtigt.

*Zusätzlich für Furosemid 125 - 1 A Pharma*  
Nicht über 25 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PP-Aluminium-Bliester  
Packungen mit 20, 30, 50, 60 und 100 Tabletten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
82041 Oberhaching  
Telefon: 089/6138825-0  
Telefax: 089/6138825-65  
E-Mail: medwiss@1apharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Furosemid 40 - 1 A Pharma*  
37315.00.00

*Furosemid 125 - 1 A Pharma*  
40792.00.00

*Furosemid 250 - 1 A Pharma*  
37630.00.00

*Furosemid 500 - 1 A Pharma*  
37866.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

***Furosemid 40 - 1 A Pharma***  
*Datum der Erteilung der Zulassung*  
30. Oktober 1996

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
18. April 2005

***Furosemid 125 - 1 A Pharma***  
*Datum der Erteilung der Zulassung*  
23. September 2003

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
15. Dezember 2011

***Furosemid 250 - 1 A Pharma***  
*Datum der Erteilung der Zulassung*  
15. Mai 2002

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
17. März 2010

## ***Furosemid 500 - 1 A Pharma***

*Datum der Erteilung der Zulassung*  
24. Februar 1997

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
22. November 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig