

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furesis® comp.

40 mg Furosemid, 50 mg Triamteren, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 40 mg Furosemid und 50 mg Triamteren.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Gelbe Tabletten mit Bruchkerbe, Durchmesser 9 mm

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furesis comp wird angewendet bei:

- Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe (Ödeme)
- leichtem oder mittelschwerem Bluthochdruck

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Ödeme:

In der Regel nehmen Erwachsene und Kinder nach dem 14. Lebensjahr zu Beginn der Behandlung 1 Tablette Furesis comp (entsprechend 40 mg Furosemid und 50 mg Triamteren). Bei Ausbleiben einer befriedigenden Diurese kann die Einzeldosis nach 6 Stunden auf 2 Tabletten Furesis comp (entsprechend 80 mg Furosemid und 100 mg Triamteren) verdoppelt werden. Bei weiterhin unzureichender Diurese können nach weiteren 6 Stunden nochmals 4 Tabletten Furesis comp (entsprechend 160 mg Furosemid und 200 mg Triamteren) verabreicht werden. Falls notwendig, können unter sorgfältiger klinischer Überwachung in Ausnahmefällen Anfangsdosen von über 200 mg Furosemid zur Anwendung kommen.

Die tägliche Erhaltungsdosis liegt in der Regel bei 1–2 Tabletten Furesis comp (entsprechend 40–80 mg Furosemid und 50–100 mg Triamteren).

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.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Therapie mit einer geringen Anfangsdosis begonnen und die Elek-

trolytspiegel sorgsam überwacht werden. Die natriuretische Wirkung von Furosemid kann abgeschwächt sein, ohne dass die kaliuretische Wirkung vermindert ist. Bei schwerer Leberinsuffizienz kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von Triamteren, wodurch dessen Wirkdauer erhöht wird.

Bei intakter Nieren- und Leberfunktion ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Hypertonie:

In der Regel einmal täglich 1 Tablette Furesis comp (entsprechend 40 mg Furosemid und 50 mg Triamteren) allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind nüchtern und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen. Die Aufnahme kann durch Nahrung um bis zu 30 % reduziert werden.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Nierenversagen mit Anurie
- Coma und Praecoma hepaticum
- Hyperkaliämie
- schwerer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- stillenden Frauen
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum)
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom (vorsichtige Einstellung der Dosierung)
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung
- Patienten, die durch einen unerwünschten 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 mit Miktionsstörungen (z. B. bei Prostatahypertrophie) darf Furosemid nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Während einer Langzeittherapie mit Furesis comp sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), 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.

Bei Patienten mit einem Folsäuremangel (z. B. aufgrund einer Leberzirrhose) kann sich eine megaloblastische Anämie entwickeln. Triamteren als ein schwacher Folsäure-Antagonist kann diesen Zustand verschlechtern. Bei Patienten mit entsprechendem Risiko sollte das Blutbild kontrolliert und eine geeignete Substitutionstherapie durchgeführt werden.

Unter Therapie mit Furosemid kann es zu verringerten HDL-Cholesterin- und zu erhöhten LDL-Cholesterin- sowie Triglyceridspiegeln kommen.

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

In den plazebokontrollierten Studien mit RISPERDAL wurde bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalitätsinzidenz (7,3 %; mittleres Alter 89 Jahre, Altersspanne 75–97 Jahre) im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %; mittleres Alter 84 Jahre, Altersspanne 70–96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %; mittleres Alter 80 Jahre, Altersspanne 67–90 Jahre) erhalten hatten, beobachtet. Die erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten, die mit Furosemid plus Risperidon behandelt wurden, wurde in zwei von vier klinischen Studien beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon und anderen Diuretika (hauptsächlich Thiazid-Diuretika, welche in niedriger Dosierung angewendet wurden) war nicht mit ähnlichen Befunden verbunden.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert und kein einheitliches Muster

der Todesursachen festgestellt werden. Nichtsdestoweniger ist Vorsicht angezeigt und sind Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen potenten Diuretika vor Therapieentscheidung abzuwägen. Es zeigte sich keine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei den Patienten, die andere Diuretika als begleitende Behandlung zu Risperidon erhalten hatten. Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher sorgfältig bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden.

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.

Wenn notwendig sollte das Absetzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz langsam erfolgen.

Die Anwendung von Furesis comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Furesis comp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Triamteren reduziert das Risiko der Furosemid-induzierten Hypokaliämie.

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Lakritze wirkt in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nichtsteroidale 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

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

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

Da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid 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 gegen-

über Herzglykosiden erhöht ist. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsades 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 wie z.B. Sotalol) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

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

Furosemid kann die toxischen Effekte nephrotoxischer Antibiotika (z.B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken. Bei Patienten mit antibiotikainduzierter Nierenschädigung sollte Furosemid daher mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z.B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) 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 Furesis comp ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Daher sollten die beiden Mittel nicht gleichzeitig angewendet werden. Wird bei einer Behandlung mit Cisplatin eine verstärkte Harnausscheidung durch Furesis comp 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 nierenschädigenden Wirkung 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 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 drei 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 hochdosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch dem anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

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

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

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kaliumsalzen, Kalium-sparenden Diuretika (wie Amilorid und Spironolacton), ACE-Hemmern, AT-Rezeptorantagonisten, Ciclosporin, Tacrolimus oder Drosperinon kann es zu einer Hyperkaliämie kommen.

Triamteren kann die Toxizität von Amantadin erhöhen.

Die gleichzeitige Einnahme von Furosemid und Risperidon kann bei älteren demenzkranken Patienten die Mortalitätsinzidenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Aminoglutethimid, Trimethoprim oder Carbamazepin kann es zu einer Hyponatriämie kommen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika schwächen die Wirkung von Triamteren ab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Außerdem sind Diuretika 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 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/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. Neugeborene, deren Mütter kürzlich mit Furosemid behandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko Elektrolytstörungen zu entwickeln.

Neben Furosemid ist auch Triamteren plazentagängig.

Stillzeit

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Laktation.

Frauen dürfen daher nicht stillen, wenn sie mit Furosemid behandelt werden. Gegebenenfalls ist abzustillen.

Triamteren geht in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Eosinophilie, Leukopenie

Sehr selten: Knochenmarksdepression, aplastische Anämie, Agranulocytose, hämolytische Anämie, megaloblastäre Anämie, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

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

Endokrine Erkrankungen

Die Glukosetoleranz kann abnehmen und hyperglykämische Zustände können vorkommen. Dies kann bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:

- Elektrolytstörungen, Dehydratation
- Hyponatriämie mit Symptomen wie Apathie, Wadenkrämpfen, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und/oder Verwirrheitszuständen
- Hypokaliämie (Inzidenz wird durch Triamteren reduziert), die sich in Symptomen wie Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Erbrechen, Obstipation, Meteorismus, Polyurie, Polydipsie und Pulsunregelmäßigkeiten (z. B. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens) äußern kann. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

- Hypocalcämie (Inzidenz wird durch Triamteren reduziert). Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.
- Hypomagnesiämie (Inzidenz wird durch Triamteren reduziert). Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen auslösen.
- metabolische Alkalose
- Hyperurikämie, die bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen führen kann
- Hyperkaliämie (Inzidenz wird durch Furosemid reduziert)

Gelegentlich: veränderte Blutfettwerte (HDL-Cholesteroll-Werte erniedrigt, LDL-Cholesteroll-Werte und Triglyzerid-Werte erhöht)

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Parästhesien

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Taubheit (manchmal irreversibel)

Selten: meist reversible Hörstörungen und/oder Ohrgeräusche (Tinnitus aurium) (nach hohen Dosen oder Langzeiteinnahme von Furosemid)

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

Gelegentlich: Mundtrockenheit

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

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, bullöses Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität)

Selten: Vaskulitis

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Nicht bekannt: akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch Furesis comp auftreten bzw. verschlechtert wer-

den. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Gelegentlich: vorübergehende Niereninsuffizienz

Selten: interstitielle Nephritis

Sehr selten: Harnsteine

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Hypercalciurie, Nephrokalzinose, Hyperparathyreoidismus. Es kann zu einem zentralen Hörverlust kommen.

Allgemeine Erkrankungen

Selten: fieberhafte Zustände

Sehr selten: Serumkrankheit

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen.

Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma u. a.) auf.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Furesis comp 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 Sub-

stanzen 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 Harnsperrre 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-Tieflege, 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 und Kalium sparendes Diuretikum

ATC-Code: C03EB01

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ -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 vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu sein und setzt eine ausreichende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus.

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

Triamteren ist ein eher mildes Diuretikum, das am distalen Teil des Nephrons den Austausch von Natrium gegen Kalium- und Wasserstoffionen reduziert, so dass eine verstärkte Natriuresis erfolgt. Die renale Ausscheidung von Kalium wird verringert. Das Charakteristikum dieser Substanz ist daher ein Kalium-retinierender Effekt. Dieser Effekt kann bei alleiniger Gabe von Triamteren zu einer Hyperkaliämie führen.

Die Kombination beider Substanzen führt nicht zu einer meßbaren Erhöhung des diuretischen Effekts: Das schroffe Einsetzen einer Diurese unter Furosemid allein wird in dieser Kombination eher gemindert, ohne dass der Gesamteffekt herabgesetzt wird.

Der therapeutische Nutzen der Kombination von Furosemid und Triamteren liegt in der weitgehenden Elimination des Problems von Kaliumverlusten, die unter alleiniger Furosemid-Therapie häufig auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Furosemid zu 20–80 % 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. 1,5 Std. gemessen.

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. 0,5–1,5 Std. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Herzfehler kann sie sich leicht verlängern. Bei terminaler Niereninsuffizienz kann sie sich auf bis zu 24 Stunden verlängern.

Die Ausscheidungsrate von Furosemid beträgt bei Gesunden 2 ml/min/kg. Sie wird vom Alter (verringert bei Früh- und Neugeborenen, älteren Patienten), dem Gesundheitszustand (reduziert bei Herzerkrankungen, Urämie, Nierenfunktionsstörungen) und der Begleitmedikation beeinflusst.

Triamteren wird rasch, wenn auch inkomplett, aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Serum-Konzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Triamteren wird zu einem geringen Teil unverändert renal und biliär eliminiert; sein Hauptmetabolit, der Schwefelsäurehalbes-

ter des Hydroxytriamterens, wird zum größten Teil renal und zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden. Die Plasma-Eiweiß-Bindung beträgt 45–70 %.

Geringfügig geht Triamteren auch in die Galle über. Aus Tierversuchen kann geschlossen werden, dass Triamteren die Plazenta-Schranke durchbricht und in die Muttermilch übergeht.

In der Kombination beider Substanzen wird die Resorption von Furosemid etwas verzögert; die maximale Serum-Konzentration wird mit einem t_{max} von 2 Stunden erreicht. Auch die Triamteren-Resorption erreicht erst nach etwa 2 Stunden ihr Maximum.

Die kumulierte Natrium-Exkretion im 24-Stunden-Urin ist für Furosemid als Einzelsubstanz (221 mmol) mit der Furosemid-Triamteren-Kombination (224 mmol) vergleichbar. Dabei ist der Effekt mit 41 % der Gesamtexkretion während der ersten beiden Stunden gebremster als er unter Furosemid allein mit 56 % erreicht wird. In der Kombination tritt eine deutliche Verminderung der Kalium-Exkretion ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die akute orale Toxizität von Furosemid 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).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

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

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxikologie von Furosemid 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.

Triamteren wirkt nicht teratogen und hat keine Einwirkung auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (aus Kartoffeln und Mais), Polysorbat 80, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um
den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu
schützen.

6.5 Inhalt des Behältnisses

Tablettenbehältnis ist aus Polyethylen ho-
her Dichte mit einem Deckel aus Polyethy-
len hoher Dichte.
Die Packungsgrößen sind 50 und 100 Ta-
bletten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finnland

Mitvertrieb:
Orion Pharma GmbH
Notkestr. 9
22607 Hamburg
Tel.: (040) 89 96 89-0
Fax.: (040) 89 96 89-96

8. ZULASSUNGSNUMMER

2976.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNGEN/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.04.1983
25.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt