

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 ml Lösung enthält 10 mg Furosemid (10 mg/ml).

Jede 2 ml Lösung enthält 20 mg Furosemid (10 mg/ml).

Jede 4 ml Lösung enthält 40 mg Furosemid (10 mg/ml).

Jede 5 ml Lösung enthält 50 mg Furosemid (10 mg/ml).

Jede 25 ml Lösung enthält 250 mg Furosemid (10 mg/ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält maximal 4 mg Natrium pro 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung ist eine klare, farblose bis leicht bräunlich gelbe Lösung, die frei von sichtbaren Partikeln ist.
pH-Wert: 8,0–9,3

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung ist ein Diuretikum, das angezeigt ist, wenn eine schnelle und wirksame Diurese notwendig ist.

Die intravenöse Formulierung ist geeignet für den Einsatz in Notfällen oder wenn eine orale Therapie ausgeschlossen ist. Die Indikationen umfassen Ödeme infolge Herz-, Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Initial können intramuskulär oder intravenös Dosierungen von 20 bis 50 mg verabreicht werden. Wenn höhere Dosen benötigt werden, sollten sie in Schritten von jeweils 20 mg erhöht und nicht häufiger als alle zwei Stunden verabreicht werden. Wenn Dosen von über 50 mg benötigt werden, wird empfohlen, diese mittels langsamer intravenöser Infusion zu verabreichen. Die empfohlene maximale Tagesdosis Furosemid beträgt 1.500 mg.

Ältere Patienten

Es gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene, aber ältere Menschen scheiden Furosemid im Allgemeinen langsamer aus. Die Dosierung sollte titriert werden, bis das erforderliche Ansprechen erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Die parenteralen Dosen bei Kinder liegen zwischen 0,5 und 1,5 mg/kg Körpergewicht täglich bis zu einer maximalen täglichen Gesamtdosis von 20 mg.

Art der Anwendung

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung wird intravenös oder intramuskulär verabreicht.

Intravenöses Furosemid muss langsam injiziert oder infundiert werden; eine Infusionsrate von 4 mg pro Minute darf nicht überschritten werden. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin > 5 mg/dl) wird empfohlen, eine Infusionsrate von 2,5 mg Furosemid pro Minute nicht zu überschreiten.

Die intramuskuläre Verabreichung muss auf Ausnahmefälle beschränkt sein, in denen weder eine orale noch eine intravenöse Verabreichung möglich ist. Es ist zu beachten, dass die intramuskuläre Injektion nicht für die Behandlung akuter Erkrankungen wie z. B. Lungenödem geeignet ist.

Um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen und die Gegenregulation zu unterdrücken, ist eine kontinuierliche Furosemid-Infusion wiederholten Bolus-Injektionen in der Regel vorzuziehen. Wenn eine kontinuierliche Furosemid-Infusion für die Folgebehandlung nach einer oder mehreren akuten Bolus-Dosen nicht möglich ist, ist ein Folgeschema mit niedrigen Dosen in kurzen Abständen (ca. 4 Stunden) einem Schema mit höheren Bolus-Dosen in längeren Abständen vorzuziehen.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten, die gegen Sulfonamide oder Sulfonamidderivate allergisch sind, können eine Kreuzallergie gegenüber Furosemid aufweisen. Überempfindlichkeit gegen Amilorid.
- Hypovolämie, Dehydrierung, Anurie.
- Nierenversagen mit Anurie, das nicht auf Furosemid anspricht.
- Schwere Hypokaliämie oder Hyponatriämie.
- Komatöse oder präkomatöse Zustände in Verbindung mit hepatischer Enzephalopathie.
- Nierenversagen aufgrund von Vergiftungen durch nephrotoxische oder hepatotoxische Arzneimittel.
- Nierenversagen in Verbindung mit hepatischem Koma.
- Beeinträchtigte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min pro 1,73m² Körperoberfläche (siehe Abschnitt 4.4).
- Morbus Addison (siehe Abschnitt 4.4).
- Porphyrie.
- Digitalis-Intoxikation (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Urinausscheidung muss gesichert sein. Patienten mit teilweiser Behinderung des Harnabflusses weisen ein erhöhtes Risiko für einen akuten Harnverhalt auf und bedürfen einer sorgfältigen Überwachung oder eine geringere Dosis sollte in Erwägung

gezogen werden (z. B. bei Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen).

Gegebenenfalls sind vor Beginn der Therapie Maßnahmen zur Korrektur von Hypotonie, Hypovolämie und schweren Elektrolytstörungen – insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie und Säure-Basen-Störungen – zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Warnhinweise und/oder erforderliche Dosisreduktionen

Eine symptomatische Hypotonie, die zu Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstseinsverlust führt, kann bei mit Furosemid behandelten Patienten, insbesondere bei älteren Menschen, bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können, und bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die ein Risiko für eine Hypotonie darstellen, auftreten.

Eine sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit latentem Diabetes oder Diabetes, da Furosemid zu einer Hyperglykämie und einem erhöhten Insulinbedarf führen kann (Furosemid sollte vor einem Glucosetoleranztest abgesetzt werden).
- Patienten mit Gicht.
- Patienten mit hepatorenalem Syndrom.
- Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. in Verbindung mit dem nephrotischen Syndrom (die Wirkung von Furosemid kann abgeschwächt und seine Ototoxizität verstärkt werden). Eine vorsichtige Dosistitration ist erforderlich.
- Frühgeborenen. Furosemid kann eine Nephrokalzinose/Nephrolithiasis verursachen; die Nierenfunktion muss überwacht und eine Nieren-Sonographie durchgeführt werden.
- Patienten mit Miktionsstörung einschließlich Prostatahypertrophie (erhöhtes Risiko für Harnverhalt: niedrigere Dosis sollte in Betracht gezogen werden) und mit teilweisem Verschluss der Harnwege.
- Schwangerschaft.
- Beeinträchtigung der Leberfunktion.
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Nebennierenerkrankung (siehe Abschnitt 4.3, kontraindiziert bei Morbus Addison).

Es ist wichtig sicherzustellen, dass eine Infusionsrate von 4 mg Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung pro Minute nicht überschritten wird. Bei Überschreitung dieser Rate können Tinnitus und Taubheit auftreten.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie wird von der Verabreichung von Furosemid als Diuretikum als Maßnahme zur Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie abgeraten.

Anforderungen an die Laborüberwachung

Serum-Natrium und Serum-Kalium

Bei Patienten mit Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen ist Vorsicht geboten. Eine regelmäßige Kontrolle der Konzentration von Natrium, Kalium und Kreatinin im Serum während der Furosemid-Therapie wird generell empfohlen. Eine besonders engmaschige Überwachung ist bei Patienten mit hohem Risiko für Elektrolytstörungen, bei signifikantem zusätzlichem Flüssigkeitsver-

lust und bei älteren Menschen erforderlich. Hypovolämie oder Dehydrierung sowie signifikante Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts müssen entsprechend korrigiert werden. Dazu kann ein vorübergehendes Absetzen von Furosemid erforderlich sein.

Die Möglichkeit einer Hypokaliämie sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten, bei Patienten mit einer unausgewogenen Ernährung und bei Patienten, die Laxantien missbräuchlich anwenden. Eine regelmäßige Überwachung von Kalium und ggf. die Behandlung mit einem Kaliumergänzungspräparat wird in allen Fällen empfohlen, ist aber bei höheren Dosen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unbedingt notwendig. Dies ist besonders wichtig im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Digoxin, da ein Kaliummangel die Symptome der Digitalisvergiftung auslösen oder verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei längerer Anwendung wird eine kaliumreiche Ernährung empfohlen.

Regelmäßige Kontrollen der Serumkaliumkonzentration sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche sowie bei Anwendung von Furosemid in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können, notwendig (Angaben zu Elektrolyt- und Stoffwechselstörungen siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Nierenfunktion

Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) sollte in den ersten Behandlungsmonaten häufig und danach regelmäßig gemessen werden. BUN sollte regelmäßig gemessen werden, wenn eine Langzeitbehandlung/hochdosierte Behandlung mit Furosemid erforderlich ist. Eine ausgeprägte Diurese kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion hervorrufen. Bei diesen Patienten muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentration steigt während der Behandlung tendenziell an.

Glucose

Negative Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, Exazerbation einer bestehenden Glucoseintoleranz oder Diabetes mellitus. Eine regelmäßige Überwachung der Blutglucose-Konzentration ist wünschenswert.

Andere Elektrolyte

Patienten mit Leberinsuffizienz/ alkoholbedingter Leberzirrhose sind besonders anfällig für eine Hypomagnesiämie (sowie Hypokaliämie). Während der Langzeittherapie (insbesondere bei hohen Dosen) sollten Magnesium, Kalzium, Chlorid, Bikarbonat und Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

Anforderungen an die klinische Überwachung

Regelmäßige Überwachung von:

- Blut-Erkrankungen. Wenn diese auftreten, sollte Furosemid sofort abgesetzt werden.
- Leberschädigung
- Idiosynkratische Reaktionen

Sonstige Veränderungen der Laborwerte

Serumcholesterin und Triglyceride können ansteigen, normalisieren sich jedoch in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach dem Therapiebeginn mit Furosemid wieder.

Furosemid kann den Harnsäuregehalt im Serum erhöhen und bei einigen Patienten Gichtanfälle auslösen.

Gleichzeitige Anwendung mit NSAR

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Furosemid sollte nach Möglichkeit vermieden werden. NSAR können die diuretische Wirkung von Furosemid und anderen Diuretika antagonisieren. Die Anwendung von NSAR gemeinsam mit Diuretika kann das Risiko einer Nephrotoxizität erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon

In plazebokontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsrate bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt worden waren (7,3 %, Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersbereich 75–97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersbereich 70–96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersbereich 67–90 Jahre) erhalten hatten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) ergaben sich keine ähnlichen Befunde.

Es konnte kein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung identifiziert und kein einheitliches Muster bezüglich der Todesursachen beobachtet werden. Dennoch ist Vorsicht geboten, und Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Es wurde keine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten, die andere Diuretika als Begleitbehandlung zu Risperidon einnahmen, nachgewiesen. Unabhängig von der jeweiligen Behandlung war Dehydrierung ein allgemeiner Risikofaktor für die Sterblichkeit und sollte daher bei älteren Menschen mit Demenz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Furosemid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Furosemid als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält maximal 4 mg Natrium pro 1 ml Lösung.

Dieses Arzneimittel enthält maximal 100 mg Natrium pro 25 ml Lösung. Dies entspricht 5 % der von der WHO empfohlenen maxi-

malen Tagesdosis von 2 g Natrium für Erwachsene.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die ototoxischen und nephrotoxischen Wirkungen anderer Arzneimittel können durch die gleichzeitige Verabreichung von Furosemid verstärkt werden.

Einige Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) können die Toxizität bestimmter Medikamente (z. B. herzirksamer Glykoside, Arzneimittel, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können wie Amisulprid, Atomoxetin, Pimozid, Sotalol, Sertindol) erhöhen und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien steigern.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypokaliämie bei Anwendung von Furosemid in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika in hohen Dosen, Theophyllin, Kortikosteroiden, Lakritze, Carbenoxolon, längerer Anwendung von Laxantien, Reboxetin oder Amphotericin.

Furosemid kann manchmal die Wirkung anderer Arzneimittel abschwächen, z. B. die Wirkung von Antidiabetika und pressorischen Aminen.

Probenecid, Methotrexat (siehe zytotoxische Wirkstoffe) und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in erheblichem Maß über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, können die Wirkung von Furosemid verringern. Umgekehrt kann Furosemid die renale Elimination dieser Arzneimittel reduzieren. Eine hochdosierte Behandlung (insbesondere mit Furosemid und den anderen Arzneimitteln) kann zu erhöhten Serumkonzentrationen und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

Herzwirksame Glykoside:

Der durch kaliumausscheidende Diuretika wie Furosemid verursachte Kaliumverlust erhöht die toxische Wirkung von Digoxin und anderen Digitalisglykosiden.

Antiarrhythmika:

Die von Schleifendiuretika verursachte Hypokaliämie kann die Kardiotoxizität von Antiarrhythmika wie Amiodaron, Disopyramid, Flecainid, Chinidin und Sotalol erhöhen und die Wirkung von Lidocain, Tocainid und Mexiletin antagonisieren.

Antihypertensiva:

Es kann eine Anpassung der Dosierung von gleichzeitig verabreichten Diuretika, Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung erforderlich sein, da bei deren Anwendung in Kombination mit Furosemid mit einem stärkeren Blutdruckabfall zu rechnen ist.

• **ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:**

Bei zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zur Furosemid-Therapie oder bei Erhöhung der Dosierung ist ein deutlicher Abfall des Blutdrucks und eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten. Vor Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder vor einer Dosiserhöhung dieser Wirkstoffe

sollte die Furosemid-Dosis über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen reduziert oder Furosemid vorübergehend abgesetzt werden.

• **Vasodilatoren:**

Furosemid verstärkt die hypotensive Wirkung von Vasodilatoren wie Moxisylyt (Thymoxamin) oder Hydralazin.

• **Reninhibitoren:**

Die Furosemid-Plasmakonzentration kann durch Aliskiren reduziert werden.

• **Xanthine:**

Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin ist mit einem erhöhten Risiko einer verstärkten hypotensiven Wirkung verbunden.

• **Nitrate:**

Bei Anwendung von Furosemid mit Nitraten kann die hypotensive Wirkung verstärkt werden.

• **Andere Diuretika:**

Bei Anwendung von Furosemid mit Metolazon besteht die Möglichkeit einer starken Diurese. Bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid mit Thiaziden besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypokaliämie.

Antidiabetika:

Furosemid als Schleifendiuretikum antagonisiert die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika. Die Blutkonzentration von Metformin kann durch Furosemid erhöht werden. Umgekehrt kann Metformin die Furosemid-Konzentration senken. Dieses Risiko ist mit einem vermehrten Auftreten einer Laktatazidose im Falle einer funktionellen Niereninsuffizienz verbunden.

Antipsychotika:

Eine gleichzeitige Anwendung mit Pimozid sollte vermieden werden (erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien aufgrund von Furosemid-induzierter Hypokaliämie). Eine ähnliche Wirkung wird bei Amisulprid und Sertindol beobachtet. Die hypotensive Wirkung wird verstärkt, wenn Furosemid gleichzeitig mit Phenothiazinen angewendet wird.

Bei der Verabreichung von Risperidon ist Vorsicht geboten, und Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Informationen über die erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz und gleichzeitiger Anwendung von Risperidon finden Sie in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Antidepressiva:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid mit trizyklischen Antidepressiva (TCA) besteht ein erhöhtes Risiko einer posturalen Hypotonie und bei gleichzeitiger Anwendung mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) besteht das Risiko einer erhöhten hypotensiven Wirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Reboxetin kann das Risiko einer Hypokaliämie erhöhen.

Lithium:

Wie bei anderen Diuretika kann es zu einer Erhöhung der Serumlithiumkonzentration kommen, wenn Furosemid Patienten verabreicht wird, die stabil auf diese Therapie eingestellt sind, was eine erhöhte Lithiumtoxizität (Kardiotoxizität, Neurotoxizität) zur

Folge hat. Es wird empfohlen, die Lithiumkonzentration sorgfältig zu überwachen und die Lithium-Dosierung während der gleichzeitigen Anwendung gegebenenfalls anzupassen.

Nichtsteroidale Antirheumatika:

Bestimmte NSAR (einschließlich Indometacin, Ketorolak, Acetylsalicylsäure) können die Wirksamkeit von Furosemid herabsetzen und bei bereits bestehender Hypovolämie oder Dehydrierung ein akutes Nierenversagen verursachen. Die Salicylattoxizität kann durch Furosemid erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antibiotika:

Furosemid kann die Nephrotoxizität und Ototoxizität von Aminoglykosiden und anderen ototoxischen Arzneimitteln verstärken. Da dies zu irreversiblen Schäden führen kann, dürfen diese Medikamente nur gleichzeitig mit Furosemid angewendet werden, wenn zwingende medizinische Gründe vorliegen.

Bei der Verabreichung von Schleifendiuretika mit Vancomycin oder Polymyxinen (Colistin) besteht ein erhöhtes Risiko für Ototoxizität. Furosemid kann die Vancomycin-Serumkonzentration nach einer Herzoperation senken.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine (z. B. Cephaloridin) behandelt werden, kann es zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (erhöhtes Risiko einer Nephrotoxizität) kommen.

Das Risiko einer Hyponatriämie ist bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim erhöht.

Zytotoxische Wirkstoffe:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Cisplatin und Furosemid besteht das Risiko einer Ototoxizität. Niedrige Dosen von Furosemid (z. B. 40 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion) sollten verwendet und eine positive Flüssigkeitsbilanz aufrechterhalten werden, wenn Furosemid zur Erzielung einer forcierten Diurese während der Cisplatin-Behandlung verabreicht wird. Ziel ist, das Risiko einer zusätzlichen Nephrotoxizität zu verringern.

Methotrexat und andere Medikamente, die wie Furosemid in erheblichem Maß über die renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, können die Wirkung von Furosemid reduzieren. Umgekehrt kann Furosemid die renale Elimination von Methotrexat verringern. Dies kann zu einer erhöhten Serumkonzentration und einer Erhöhung des Risikos für Nebenwirkungen, insbesondere bei der Hochdosis-Therapie mit Methotrexat oder Furosemid, führen.

Immunmodulatoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko für eine Gichtarthritis verbunden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aldesleukin kann die hypotensive Wirkung von Furosemid verstärkt werden.

Antihistamine:

Hypokaliämie mit erhöhtem Risiko für Herztoxizität.

Antikonvulsiva:

Phenytoin kann die Wirksamkeit von Furosemid verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin kann das Risiko einer Hyponatriämie erhöhen.

Dopaminergika:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid mit Levodopa kommt es zu einer Verstärkung der hypotensiven Wirkung.

Kortikosteroide:

Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden kann zu einer Natriumretention und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hypokaliämie führen.

Chloralhydrat/Triclofos:

Bolus-Dosen von intravenösem Furosemid können bei Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Chloralhydrat oder Triclofos zu Hitzewallungen, Schwitzen, Tachykardie und Blutdruckschwankungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteralem Furosemid mit Chloralhydrat kann das Schilddrüsenhormon von den Bindungsstellen verdrängen.

Muskelrelaxanzien:

Die gleichzeitige Anwendung mit Baclofen oder Tizanidin kann die hypotensive Wirkung von Furosemid verstärken.

Neuromuskuläre Blocker:

Furosemid kann das Ansprechen auf neuromuskuläre Blocker beeinflussen (Verstärkung oder Verminderung der Wirkung).

Anästhetika:

Allgemeinanästhetika können die hypotensive Wirkung von Furosemid verstärken.

Östrogene:

Östrogene können die diuretische Wirkung von Furosemid antagonisieren.

Prostaglandine:

Die gleichzeitige Anwendung mit Alprostadil kann die hypotensive Wirkung von Furosemid verstärken.

Alkohol:

Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid kann die hypotensive Wirkung verstärken.

Sonstige:

Die gleichzeitige Anwendung von Aminoglutethimid kann das Risiko einer Hyponatriämie erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch wurde im Allgemeinen keine gefährliche Wirkung von Furosemid in der Schwangerschaft festgestellt. Es liegt klinische Evidenz für die Sicherheit des Arzneimittels im dritten Trimester der menschlichen Schwangerschaft vor. Allerdings passiert Furosemid die Plazentaschranke.

Es darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn zwingende medizinische Gründe vorliegen. Die Behandlung während der Schwangerschaft erfordert die Überwachung des fetalen Wachstums.

Stillzeit

Furosemid geht in die Milch über und kann die Milchbildung hemmen. Frauen dürfen nicht stillen, wenn sie mit Furosemid behandelt werden.

Fertilität

Keine Daten verfügbar.

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

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es wurde über eine verringerte geistige Wachsamkeit, Schwindel und verschwommenes Sehen, vor allem bei Beginn der Behandlung, bei Dosisänderungen und in Kombination mit Alkohol, berichtet. Patienten, die davon betroffen sind, sollten darüber aufgeklärt werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen oder Aktivitäten auszuüben, bei denen diese Wirkungen zu einer Gefährdung für sich oder andere führen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten: 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 ($< 1/10.000$, einschließlich einzelner Meldungen), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Selten: Eosinophilie, Leukopenie, Knochenmarkdepression, die einen Behandlungsabbruch erforderlich macht. Die Hämatopoese sollte daher regelmäßig überwacht werden.

Sehr selten: Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion (z. B. mit Schock) treten selten auf.

Die Inzidenz allergischer Reaktionen wie Hautausschläge, Lichtempfindlichkeit, Vasculitis, Fieber, interstitielle Nephritis oder Schock ist zwar sehr gering, doch wenn diese auftreten, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Infolge der Diurese können der Elektrolyt- und Wasserhaushalt gestört sein. Furosemid verursacht eine erhöhte Ausscheidung von Natrium und Chlorid und damit Wasser, eine Hyponatriämie kann auftreten. Die diuretische Wirkung von Furosemid kann zu Hypovolämie und Dehydrierung führen oder dazu beitragen, insbesondere bei älteren Patienten. Ein starker Flüssigkeitsverlust kann zu einer Hämokonzentration mit einer Tendenz zur Entstehung von Thrombosen führen.

Die Ausscheidung anderer Elektrolyte ist erhöht, und es kann zu Hypokalämie, Abfall des Serumkalziums sowie Hypomagnesiämie kommen. Infolge eines allmählich zunehmenden Elektrolytverlustes oder von akuten schweren Elektrolytverlusten bei höher dosierter Therapie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion können symptomatische

Elektrolytstörungen und metabolische Alkalose auftreten.

Eine bereits bestehende metabolische Alkalose (z. B. bei dekompensierter Leberzirrhose) kann durch die Behandlung mit Furosemid verschlimmert werden.

Die Warnzeichen einer Elektrolytstörung sind von der Art der Störung abhängig:

Ein Natriummangel kann sich in Form von Verwirrtheit, Muskelkrämpfen, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit und Erbrechen manifestieren.

Ein Kaliummangel kann sich in Form von Muskelschwäche, Lähmung, gastrointestinales Symptomen (Erbrechen, Obstipation und Meteorismus), Nierensymptomen (Polyurie) oder kardialen Symptomen manifestieren. Ein schwerer Kaliumverlust kann zu paralytischem Ileus oder Verwirrtheit bis hin zu Koma führen.

Sehr selten führen Magnesium- und Kalziummangel zu einer Tetanie- und Herzrhythmusstörungen.

Auch eine metabolische Azidose kann auftreten. Das Risiko dieser Störung steigt bei höheren Dosen und wird durch die zugrunde liegende Erkrankung (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikamente (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Serumcholesterin (Reduktion des HDL-Cholesterins im Serum, Erhöhung des LDL-Cholesterins im Serum) und Triglycerid-Spiegel können während der Furosemid-Behandlung ansteigen. Während der Langzeittherapie normalisieren sie sich in der Regel innerhalb von sechs Monaten.

Wie bei anderen Diuretika kann die Behandlung mit Furosemid zu einem vorübergehenden Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut führen. Furosemid kann die Harnsäurekonzentration erhöhen und Gicht verursachen.

Endokrine Erkrankungen:

Furosemid kann zu Hyperglykämie und Glykosurie führen, jedoch im Vergleich zu Thiaziddiuretika in einem geringen Ausmaß. Die Glucosetoleranz kann unter Furosemid abnehmen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen, ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden. Der Insulinbedarf kann bei diabetischen Patienten steigen (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen/Erkrankungen des Nervensystems:

Selten können Parästhesien und ein hyperosmolares Koma auftreten.

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

Die Symptome der Hypotonie können darüber hinaus Schwindel, Benommenheit, Druckgefühl im Kopf, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und verlangsamte Reaktionen umfassen. Kopfschmerzen, Lethargie oder Verwirrtheit können Warnzeichen für Elektrolytstörungen sein.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, verschwommenes Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

In seltenen Fällen können Hörstörungen, einschließlich Taubheit und Tinnitus auftreten, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie (z. B. beim nephrotischen Syndrom) und/oder wenn die intravenöse Gabe von Furosemid zu schnell erfolgt ist. Obwohl die Symptome in der Regel von vorübergehender Natur sind, kann es zu Taubheit (manchmal irreversibel) (selten) kommen, insbesondere bei Patienten, die mit anderen ototoxischen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Herzkrankungen:

Herzrhythmusstörungen (gelegentlich) können als Folge der Elektrolytstörungen auftreten.

Wenn Furosemid Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen verabreicht wird, kann dies das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Gefäßerkrankungen:

Hypotonie und orthostatische Hypotonie können auftreten, insbesondere bei Patienten, die andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen.

In seltenen Fällen wird über eine allergische Vasculitis berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Mundtrockenheit, Durst, Störungen der Darmmotilität treten gelegentlich auf, weisen aber in der Regel keinen Schweregrad auf, der einen Abbruch der Behandlung erforderlich macht.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz kann eine hepatische Enzephalopathie auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

In Einzelfällen können eine intrahepatische Cholestase, ein Anstieg der Lebertransaminasen oder eine akute Pankreatitis (selten) auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Lichtempfindlichkeit

Selten: Haut- und Schleimhautreaktionen können gelegentlich auftreten, z. B. Juckreiz, Urtikaria, andere Hautausschläge oder bullöse Läsionen, Lichtempfindlichkeit, Erythema multiforme, bullöses Pemphigoid, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Purpura, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) sowie Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

Der Kalziumspiegel im Serum kann erniedrigt sein, Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche können auf Elektrolytstörungen hinweisen. In sehr seltenen Fällen wurde eine Tetanie beobachtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Die Behandlung mit Furosemid kann zu einem vorübergehenden Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut führen (gelegentlich). Nierenversagen kann als Fol-

ge des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes auftreten (selten), insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit NSAR oder nephrotoxischen Arzneimitteln.

Eine erhöhte Urinproduktion kann bei Patienten mit einer Behinderung des Harnabflusses zu Beschwerden führen oder diese verschlimmern. Ein akuter Harnverhalt mit möglichen Sekundärkomplikationen kann z. B. bei Patienten mit Blasenentleerungsstörungen, Prostatahyperplasie oder Verengung der Harnröhre auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frühgeborenen und bei Erwachsenen (in der Regel nach einer Langzeittherapie) wurde über eine Nephrokalzinose/Nephrolithiasis berichtet

In seltenen Fällen wurde über eine interstielle Nephritis berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Asthenie.

Selten: allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber.

Nach der intramuskulären Injektion können lokale Reaktionen wie Schmerzen auftreten.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:

Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann die Verabreichung von Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Frühgeborene können durch die Gabe von Furosemid eine Nephrokalzinose oder Nierensteine entwickeln.

Seltene Komplikationen können leichte psychiatrische Störungen umfassen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Hypovolämie, Dehydrierung, Hämokonzentration, Hyponatriämie und Hypokaliämie können nach einer Überdosierung von Furosemid auftreten.

Schwere Hypotonie, die bis zum Schock fortschreitet, Herzrhythmusstörungen, akutes Nierenversagen, Thrombose, Delirium, schlaffe Lähmung, Apathie und Verwirrtheit können infolge eines Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusts auftreten.

Hohe Dosen können potenziell eine vorübergehende Taubheit verursachen und Gicht auslösen (Störung der Harnsäuresekretion).

Therapiemaßnahmen

Es ist kein spezifisches Antidot gegen Furosemid bekannt. Furosemid sollte abgesetzt oder die Dosis reduziert werden. Die

Behandlung sollte unterstützend sein und auf den Flüssigkeitsersatz, die Korrektur der Elektrolytstörungen und die Aufrechterhaltung des Blutdrucks abzielen.

Neben der Prävention und Behandlung schwerer Komplikationen, die sich aus solchen Störungen ergeben, und anderen Auswirkungen auf den Körper, können diese Korrekturmaßnahmen allgemeine und spezifische intensive medizinische Überwachungs- und Therapiemaßnahmen erfordern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika; Sulfonamide, rein, ATC-Code: C03CA01

Wirkmechanismus

Furosemid ist ein potentes Diuretikum. Es handelt sich um ein Anthranilsäurederivat mit der chemischen Bezeichnung 4-Chlor-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoesäure. Furosemid hemmt die Wiederaufnahme von Natrium- und Chlorid-Ionen in der Henle-Schleife und in den proximalen und distalen Tubuli; es übt seine Wirkung unabhängig von jeglicher Hemmung der Carboanhydrase aus.

Furosemid erhöht die Ausscheidung von Kalium, Kalzium und Magnesium über den Harn. Eine Hyperurikämie kann auftreten und wird auf eine kompetitive Hemmung der Harnsekretion in den proximalen Tubuli zurückgeführt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Furosemid besitzt eine steile Dosis-Wirkungskurve und wird als Schleifendiuretikum bezeichnet. Die Diurese setzt innerhalb von 5 Minuten nach der intravenösen Verabreichung ein und die Dauer der diuretischen Wirkung beträgt ca. zwei Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Furosemid ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden und wird weitgehend unverändert hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Biotransformation

Furosemid-Glucuron ist der Haupt-Metabolit von Furosemid.

Elimination

Nach einer intravenösen Injektion wird deutlich mehr Furosemid über den Urin ausgeschieden als bei Einnahme in Tablettenform. Furosemid hat eine biphasische Halbwertszeit in Plasma mit einer terminalen Eliminationsphase von etwa 1,5 Stunden. Zwar wird Furosemid hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, doch unterschiedliche Mengen werden auch über die Galle ausgeschieden und die nicht renale Elimination kann bei Nierenversagen erheblich gesteigert sein.

Bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion: Bei Vorliegen einer Lebererkrankung ist die biliäre Elimination um bis zu 50 % verringert. Eine Niereninsuffizienz hat geringe Auswirkungen auf die Eliminierungsrate von Furosemid, doch eine Rest-Nierenfunktion von weniger als 20 % erhöht die Eliminierungszeit.

Ältere Patienten:

Die Eliminierung von Furosemid ist bei älteren Menschen mit Niereninsuffizienz eines gewissen Schweregrads verzögert.

Neugeborene:

Bei Neugeborenen wurde eine anhaltende diuretische Wirkung beobachtet, die möglicherweise auf die noch unreife tubuläre Funktion zurückzuführen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine über die in der Fachinformation hinausgehenden weiteren Informationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Furosemid sollte nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze vermischt werden, z. B. bildet Furosemid bei Vermischung mit Dobutamin, Diazepam, Doxorubicin, Droperidol, Gentamicin, Glucose, Mannitol, Metoclopramid, Kaliumchlorid, Tetracyclin, Vincristin und Vitaminen eine Ausfällung.

Es sollte nicht gleichzeitig mit der Infusion von Adrenalin, Isoprenalin, Lidocain oder Pethidin verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen. 3 Jahre.

Geöffnete Ampullen: Das Produkt ist unmittelbar nach Öffnen des Behälters zu verwenden.

Hergestellte Infusionslösungen:

Die chemische und physikalische Anwendungsstabilität wurde in Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) und Ringerlösung über einen Zeitraum von 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bewahren Sie das Arzneimittel bei unter 25 °C in der Originalverpackung auf, um es vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach dem Öffnen oder der Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung wird in Braunglasampulle Typ I zu 2 ml, 5 ml und 25 ml mit Abbrechteil One

Point Cut (OPC), die jeweils 2 ml, 4 ml, 5 ml bzw. 25 ml Lösung enthalten, bereitgestellt.

Für Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung sind die folgenden Packungsgrößen verfügbar:

5 oder 10 Ampullen mit je 2 ml Lösung in Umkartons

5 oder 10 Ampullen mit je 4 ml Lösung in Umkartons

5 oder 10 Ampullen mit je 5 ml Lösung in Umkartons

5 oder 10 Ampullen mit je 25 ml Lösung in Umkartons

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Furosemid-hameln 10 mg/ml Injektionslösung kann mit Glucose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Ring-erlösung verdünnt werden.

Das Arzneimittel sollte einer Sichtprüfung unterzogen werden und nicht verwendet werden, wenn Partikel oder Verfärbungen zu erkennen sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31789 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205917.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.11.2020

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt