

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furon 250 mg – Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 25 ml enthält 250 mg Furosemid als Natriumsalz in wässriger, isotoner Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle zu 25 ml enthält 1,050 g Mannitol und 0,031 – 0,032 g Natriumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis fast farblose Lösung; pH-Wert: 8,7 – 9,3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Infusionslösung ist nur dann anzuwenden, wenn hochdosierte Furosemidgaben nötig sind und eine gleichzeitige Niereninsuffizienz mit einem Glomerulumfiltrat unter 20 ml/min vorliegt.

- Oligurie bei terminaler Niereninsuffizienz, insbesondere bei Dialysepatienten (der diuresesteigernde Effekt sollte durch gelegentliche Auslassversuche überprüft werden)
- Hirnödem (als unterstützende Maßnahme)

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.

Es werden bei Erwachsenen und älteren Patienten (> 65 Jahre) folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

– *Oligurie bei terminaler Niereninsuffizienz*

Bei vitaler Indikation können Tagesdosen bis zu 1000 mg Furosemid unter strenger Kontrolle des Hydratationszustandes und der Elektrolyte angewendet werden. Insbesondere bei Patienten, die bereits gleichzeitig dialysiert werden, sollte durch einen Auslassversuch überprüft werden, ob Furosemid überhaupt noch zu einer Steigerung der Diurese führt.

Es ist zu beachten, dass der natriuretische Effekt von Furosemid und somit die Dosierung von zahlreichen Faktoren, einschließlich Elektrolythaushalt und Schwere der Nierenfunktionsstörung abhängig ist.

– *Unterstützende Maßnahmen bei Hirnödem*

Die Dosierung muss individuell erfolgen.

Tagesdosis: 40–100 mg.

Bei Bedarf kann die angegebene Menge auch als Einzeldosis verabreicht werden.

In Ausnahmefällen dürfen bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 250 mg Furosemid als einmalige Infusion angewendet werden.

Parenterale Applikation bei Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren

Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren sollte Furosemid nur ausnahmsweise in bedrohlichen Zuständen parenteral (evtl. als Dauertropfinfusion) gegeben werden.

Für die intravenöse Injektion gilt als Dosierungsrichtlinie 0,5 mg, in Ausnahmefällen 1 mg Furosemid pro kg Körpergewicht bis zur Tagesdosis von maximal 20 mg Furosemid. Sobald als möglich sollte auf die orale Therapie übergegangen werden.

Jugendliche über 15 Jahren

Hier gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie bei Erwachsenen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Die intravenöse Anwendung von Furosemid ist angezeigt, wenn die intestinale Resorption gestört oder eine schnelle Diurese erforderlich ist.

Anwendungshinweise

Nicht unverdünnt anwenden!

Die Infusionslösung kann mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Die Infusionslösung ist im Allgemeinen über einen Perfusor zu applizieren, um ein versehentliches Durchlaufen der Infusion zu vermeiden.

Bei der direkten i.v. Infusion muss gewährleistet sein, dass eine Applikationsgeschwindigkeit von maximal 4 mg Wirkstoff (entsprechend 0,4 ml Furon 250 mg-Konzentrat) pro Minute nicht überschritten wird.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >5 mg/dl) sollte die Infusionsrate 2,5 mg Furosemid (entsprechend 0,25 ml Furon 250 mg-Konzentrat) pro Minute nicht überschreiten.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich nach Art und Schwere sowie dem Verlauf der Erkrankung.

Bei parenteraler Applikation von Furosemid sollte, sobald es die Behandlung erlaubt, auf orale Gabe umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- normale Nierenfunktion sowie Nierenfunktionseinschränkung mit einem Glomerulumfiltrat über 20 ml/ min, da die Gefahr eines zu starken Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes besteht
- Nierenversagen mit stark eingeschränkter oder fehlender Harnproduktion (Anurie), das nicht auf Furosemid anspricht
- Coma und Praecoma hepaticum
- schwere Hypokaliämie
- schwere Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Stillzeit

Furon 250 mg Infusionslösung darf nicht zur Bolusinjektion verwendet werden. Es muss unter Kontrolle des Infusionsvolumens bzw. der Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden, um das Risiko versehentlicher Überdosierung zu verringern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein freier Harnfluss muss sichergestellt sein.

Die hochdosierte Anwendung bei Nierenschäden, die durch nephrotoxische bzw. hepatotoxische Stoffe verursacht wurden, sowie bei schwerer Leberinsuffizienz darf nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- latentem oder manifestem Diabetes mellitus (eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle ist angezeigt, siehe Abschnitt 4.8)
- Gicht (eine regelmäßige Harnsäurekontrolle ist angezeigt)
- Behinderung des Harnabflusses (z.B. bei Prostatahypertrophie, Ureterstenose, Hydronephrose): hier darf Furosemid nur angewendet werden, wenn für einen freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.
- Hypoproteinämie (z.B. nephrotischem Syndrom): eine vorsichtige Einstellung der Dosierung, auch wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen, ist angezeigt.
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung (hepatorenales Syndrom)
- 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; eine Kontrolle der Nierenfunktion und Nierenultraschall wird angeraten).

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.

Während einer Therapie mit Furosemid sollten die Nierenfunktion sowie Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Bikarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie der Blutzucker und das Blutbild 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.

Liegt ein ausgeprägter Natriummangel vor, kann die Glomerulumfiltrationsrate vermindert und die diuretische Wirkung der Saluretika beeinträchtigt werden. In diesen Fällen kann durch Ausgleich des Natriummangels das Wiederansprechen der diuretischen Wirkung von Furosemid gefördert werden.

Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Da die Anwendung von Furosemid zu Hypokaliämien führen kann, ist eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Karfiol, Spinat, getrocknete Früchte usw.) immer zweckmäßig.

Bei längerer Anwendung von Furosemid sollte Thiamin substituiert werden. Ein häufig beobachteter Mangel durch die verstärkte Furosemid-bedingte renale Ausscheidung bewirkt eine Verschlechterung der Herzfunktion.

Gemeinsame Anwendung mit Risperidon:

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

Vor der Anwendung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für diese Kombination oder eine gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika erfolgen. Eine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten die andere Diuretika in Kombination mit Risperidon anwendeten wurde nicht festgestellt.

Unabhängig von der Behandlung war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und muss daher bei älteren dementen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dopingwarnhinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Furon 250 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsabschwächung von Furosemid durch:

- **Nichtsteroidale Antiphlogistika:** mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Furosemid. Bei dehydrierten bzw. hypovolämischen Patienten können NSAR zu akutem Nierenversagen führen. Furosemid kann eine Salizylat-Toxizität verstärken.

- **Phenytoin**

- **Aliskiren** senkt die Plasmakonzentration von oral verabreichtem Furosemid. Eine verminderte Wirkung von Furosemid könnte bei Patienten beobachtet werden, die sowohl mit Aliskiren als auch mit oralem Furosemid behandelt werden, und es wird empfohlen, hinsichtlich einer verminderten diuretischen Wirkung zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Furosemid verstärkt die Wirkung von:

- **Antihypertensiva:** Massive 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 ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. 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 oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

- Andere **Diuretika** oder Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential. Patienten, die Diuretika verwenden, können unter einem stark erniedrigten Blutdruck und einer Verschlechterung der Nierenfunktion leiden (siehe auch „Antihypertensiva“). Eine Kombination mit Furosemid kann zu einem deutlichen Blutdruckabfall führen.

-**Anästhetika, Curareartige Muskelrelaxanzien:** Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung bzw. verstärkter Blutdruckabfall.

- **Oralen Antikoagulantien:** eine Dosisanpassung der Antikoagulantien kann notwendig werden.

- **Probenecid, Methotrexat** und andere Arzneimitteln, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden: Furosemid kann deren renale Elimination verringern. Bei hochdosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch einem der anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen. Zugleich kann die Wirkung von Furosemid durch derartige Arzneimittel verringert werden.

- **Theophyllin**

-**Herzglykoside**: Bei der Behandlung digitalisierter Patienten mit Lungenödem können Schleifendiuretika wie Furosemid aufgrund der schnellen Blutvolumenabnahme einen Anstieg der Digitalis-Blutspiegel und schließlich eine Digitalis-Intoxikation mit Übelkeit, Sehstörungen und Herzrhythmusstörungen verursachen.

Elektrolytstörungen:

- **Glukokortikoide, Carbenoxolon, ACTH, Salicylate, Amphotericin B, Penicillin G**

oder Laxanzien: Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen (Risiko einer Hypokaliämie). Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

- **Herzglykoside**: Bei gleichzeitiger Behandlung 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 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) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Nephro- und Ototoxizität:

- 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.

- **nephrotoxische Arzneimittel** (z. B. **Antibiotika** wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine): Furosemid kann die schädlichen Effekte verstärken, und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.

- **Cisplatin**: Bei gleichzeitiger Anwendung mit 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.

- **Röntgenkontrastmittel**: Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung tritt unter Behandlung mit Furosemid häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

Sonstige Wechselwirkungen:

- **Antidiabetika** oder **pressorische Amine** (z. B. Epinephrin, Norepinephrin): Deren Wirkung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

- **Cyclosporin A**: Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Cyclosporin.

- **Lithium**: Die gleichzeitige Gabe von Furosemid 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.

- **Hochdosierte Salizylate**: Die Toxizität am ZNS kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

- **Chloralhydrat**: 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.

- **Risperidon**: Vorsicht ist erforderlich; vor der Behandlung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Kombination mit Furosemid oder die gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Manche Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) können die Toxizität bestimmter Wirkstoffe (z.B. Digitalispräparate und Substanzen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können) verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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. Furosemid darf in der Schwangerschaft nur unter besonders strenger Indikationsstellung und nur kurzfristig bei absoluter medizinischer Notwendigkeit angewendet werden. Eine Behandlung während der Schwangerschaft erfordert eine Überwachung des fetalen Wachstums.

Falls Furosemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren angewendet werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Feten genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubin aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Risiko für eine schwere Schädigung des Neugeborenen (sog. „Kernikterus“) bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert.

Weiters können bei Anwendung in der Spätschwangerschaft ototoxische Wirkungen sowie eine hypokaliämische Alkalose beim Feten entstehen.

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 Abschnitt 4.3).

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 (siehe Abschnitt 5.3). Beim Feten kann dessen Urinproduktion in-utero stimuliert werden.

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

Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen (wie Schläfrigkeit, Sehstörungen, Symptome bedingt durch Blutdruckabfall) 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, Dosissteigerung und Präparatewechsel sowie bei Überdosierung oder im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. Wenn die Häufigkeitsangaben für dieselbe Nebenwirkung abweichend waren, dann wurde die höchste Häufigkeitsangabe zugrunde gelegt.

Die folgenden CIOMS Häufigkeitsangaben wurden, wenn möglich, verwendet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Hämokonzentration	Thrombozytopenie	Eosinophilie, Leukopenie	hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen	schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischen), Hypovolämie und Dehydratation (v.a. beim älteren Patienten), Kreatininanstieg im Blut, Triglyzeridanstieg im Blut	Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypokaliämie, Anstieg von Cholesterin im Blut, Hyperurikämie	beeinträchtigte Glukosetoleranz (latenter Diabetes mellitus)			Hypokalzämie, Hypomagnesie, Harnstoffanstieg im Blut, metabolische Alkalose
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz		Parästhesien, Verwirrtheit und lethargischer Zustand		Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie)
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen, Verstärkung einer bestehenden Myopie (zum Teil auch Verstärkung einer bestehenden Myopathie)			
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</i>			Taubheit (manchmal irreversibel)	Ohrgeräusche (Tinnitus)		
<i>Gefäß-erkrankungen</i>	Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen			Vaskulitis		Thrombose, Kreislauf-Beschwerden: Schwindel, Sehstörungen, Mundtrocken-

						heit und Durst
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Erbrechen, Diarrhoe)	akute Pankreatitis	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					Cholestase, erhöhte Lebertransaminasen	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Juckreiz, Urtikaria, Rash, Dermatitis bullosa, Pemphigoid bzw. Exanthem, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität			Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		erhöhtes Harnvolumen		Nierenentzündung (tubulointerstitielle Nephritis)		Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose), Natriumkonzentration im Harn erhöht, Chloridkonzentration im Harn erhöht, Harnverhalten Sekundärkomplikationen (bei Patienten mit Harnverhalten), Nephrokalzinose/ Nephrolithiasis bei frühgeborenen Kindern, Nierenversagen
<i>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</i>						persistierender Ductus arteriosus Botalli, osteoklastische Knochen-

						schädigung bei Neugeborenen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</i>				feber- hafte Zu- stände, Dehydrat ation		lokale Reaktionen wie Schmerzen nach i.m. Injektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: 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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch zugrundeliegende Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung beeinflusst.

Häufig: Hyperurikämie (das kann zu Gichtanfällen führen).

Gelegentlich: Die Glukosetoleranz kann unter Behandlung mit Furosemid abnehmen und hyperglykämische Zustände können vorkommen. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Häufigkeit nicht bekannt: Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln, bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Nach sehr hohen Dosen können Verwirrtheit und ein lethargischer Zustand eintreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kann es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus aurium) kommen. Eine besondere Empfindlichkeit scheint dafür bei Niereninsuffizienten vorhanden zu sein.

Gefäßkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst äußern.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Häufigkeit nicht bekannt: Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach intramuskulärer Injektion können lokale Reaktionen wie Schmerzen auftreten.

Bei versehentlicher intraarterieller Applikation sind entzündliche Gewebsreaktionen zu erwarten.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stark wirksame Diuretika; ATC-Code: C03CA01

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Nach intravenöser Applikation von Furosemid kann ein Wirkungseintritt innerhalb von 2-15 Minuten erwartet werden. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierte Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-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 Feed-back-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 vasokonstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Distribution

Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 99%; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG.

Biotransformation

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

Elimination

Diese erfolgt zu zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 90 min. Mit zunehmender Nierenschädigung steigt die Ausscheidung über die Galle kompensatorisch an. Die Eliminationsrate von Furosemid wird durch eine 50%ige Reduktion der Nierenfunktion nicht verändert. Bei chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) beträgt die terminale HWZ im Serum 13,5 Stunden. Bei kombinierter hepatorener Insuffizienz beträgt die HWZ bis zu 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe

Chronische Toxizitätsstudien an Ratte und Hund führten zu Veränderungen an den Nieren (u.a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren).

Mutagenität und Kanzerogenität

Konventionelle Studien bezüglich des genotoxischen und tumorerzeugenden Potentials lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Medikamenten infundiert werden.

Injektionslösungen bzw. Infusionslösungen, die sauer oder schwach sauer reagieren und eine deutliche Pufferkapazität im sauren Bereich besitzen, dürfen nicht mit Furon 250 mg – Konzentrat zur Infusionsbereitung gemischt werden. Bei diesen Mischungen wird der pH-Wert in den sauren Bereich verschoben, und es fällt das schwerlösliche Furosemid als kristalliner Niederschlag aus (cave: handelsübliche Glukoselösungen reagieren z.T. deutlich sauer).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Mischung mit isotonischer NaCl-Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

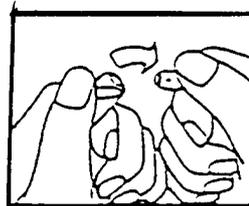
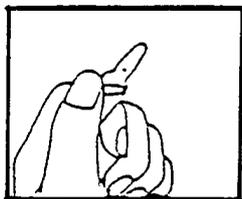
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Braunglas (Typ I), OPC mit weißem Punkt

5 Stück zu 25 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ein Anfeilen der Ampullen ist nicht erforderlich. Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen: siehe Zeichenerklärung.



Farbiger Punkt nach oben! Im Ampullenspieß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.

Farbiger Punkt nach oben! Ampullenspieß nach unten abbrechen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten gebrauchsfertige Mischungen sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Mischungen sollten daher unmittelbar vor Gebrauch hergestellt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20075

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig