

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Mililiter Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Furosemid.
Jede Ampulle mit 2 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 20 mg Furosemid.
Jede Ampulle mit 4 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 40 mg Furosemid.
Jede Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Furosemid.
Jede Ampulle mit 25 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 250 mg Furosemid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium.

1 ml Lösung enthält 3,686 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).
Klare, farblose oder nahezu farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.
Der pH-Wert beträgt 8,0 - 9,3.
Die Osmolalität beträgt 260 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furosemid Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung ist indiziert, wenn bei oraler Gabe von Furosemid keine ausreichende Diurese erreicht wird oder wenn eine orale Anwendung nicht möglich ist:

- Ödeme und/oder Aszites infolge von Erkrankungen des Herzens oder der Leber
- Ödeme infolge von Erkrankungen der Nieren
- Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)
- Hypertensive Krise (zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

Ödeme und/oder Aszites infolge von Herz- oder Lebererkrankungen

Initialdosis 2-4 ml (entsprechend 20-40 mg Furosemid) i.v. Bei schwer mobilisierbaren Ödemen in entsprechenden Zeitabständen ggf. wiederholte Gabe dieser Dosis bis zum Eintritt der Diurese.

Ödeme infolge von Nierenerkrankungen

Initialdosis 2-4 ml (entsprechend 20-40 mg Furosemid) i.v. Bei schwer mobilisierbaren Ödemen in entsprechenden Zeitabständen ggf. wiederholte Gabe dieser Dosis bis zum Eintritt der Diurese. Beim nephrotischen Syndrom muss wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)

Anwendung in Verbindung mit anderen therapeutischen Maßnahmen. Initialdosis 2-4 ml (entsprechend 20-40 mg Furosemid) i.v.

Bei ausbleibender Diuresesteigerung Wiederholung nach 30-60 Minuten, ggf. mit doppelter Dosis.

Hypertensive Krise

Die Dosis beträgt 2-4 ml (entsprechend 20-40 mg Furosemid) neben anderen therapeutischen Maßnahmen.

Bei Erwachsenen sollte die maximale Tagesdosis von Furosemid 1 500 mg nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren sollte Furosemid parenteral nur ausnahmsweise bei bedrohlichen Zuständen gegeben werden. Die mittlere Tagesdosis beträgt 0,5 mg Furosemid/kg Körpergewicht. Ausnahmsweise können bis zu 1 mg Furosemid/kg Körpergewicht i.v. injiziert werden.

Ältere Patienten

Die empfohlene Initialdosis beträgt 20 mg/Tag und kann allmählich gesteigert werden, bis das erforderliche Ansprechen erreicht ist.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 442 Mikromol/l [5 mg/dl]) sollte die Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit 0,25 ml Furosemid pro Minute (entsprechend 2,5 mg Furosemid pro Minute) nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Intravenös oder intramuskulär.

Furosemid Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung wird in der Regel intravenös angewendet. In Ausnahmefällen, in denen weder eine orale noch eine intravenöse Gabe möglich ist, kann Furosemid Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung intramuskulär verabreicht werden, jedoch nicht in Akutsituationen (z. B. nicht beim Lungenödem) und nicht in höheren Dosen.

Die parenterale Anwendung von Furosemid ist nur in Fällen angezeigt, in denen eine orale Anwendung nicht möglich oder unwirksam ist (z. B. bei Patienten mit schlechter intestinaler Resorption) oder eine schnelle Wirkung erforderlich ist.

Um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen und eine Gegenregulation zu unterdrücken, ist eine kontinuierliche Furosemid-Infusion der wiederholten Gabe von Injektionen vorzuziehen.

Die parenterale Anwendung von Furosemid sollte, sobald es die Behandlung erlaubt, auf orale Gabe umgestellt werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte Furosemid langsam injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit von 0,4 ml (entsprechend 4 mg Furosemid) pro Minute darf nicht überschritten werden.

In Fällen, in denen eine Dosiserhöhung auf 25 ml (entsprechend 250 mg Furosemid) erforderlich wird, ist diese Dosis über einen Perfusor zu applizieren. Bei Bedarf kann die Injektionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Furosemid Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Mischspritze injiziert werden.

Es ist darauf zu achten, dass der pH-Wert der gebrauchsfertigen Injektionslösung im schwach alkalischen bis neutralen Bereich (pH-Wert nicht unter 7) liegt. Saure Lösungen dürfen nicht verwendet werden, da eine Ausfällung des Wirkstoffs eintreten kann.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Furosemid, Sulfonamide (mögliche Kreuzallergie mit Furosemid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nierenversagen mit Anurie, das nicht auf eine Furosemidtherapie anspricht.
- Nierenversagen als Folge einer Vergiftung durch nephrotoxische oder hepatotoxische Substanzen.
- Nierenversagen in Verbindung mit Leberkoma.
- Coma und Praecoma hepaticum im Zusammenhang mit einer hepatischen Enzephalopathie.
- Schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Hyponatriämie.
- Hypovolämie oder Dehydratation.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie;
- manifestem oder latentem Diabetes (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers erforderlich);
- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum);
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose);
- Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom (vorsichtige Einstellung der Dosierung);
- hepatorenalem Syndrom (rasch progrediente Niereninsuffizienz, verbunden mit einer schweren Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose);
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären, z. B. Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder koronarer Herzkrankheit;
- Frühgeborenen (Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis; Kontrolle der Nierenfunktion, Nierenultraschall).

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 Arzneimittel einnehmen, die Hypotonie verursachen können, und Patienten mit anderen Erkrankungen, die mit einem Hypotonierisiko verbunden sind.

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 (Harnverhaltung) mit Überdehnung der Blase führen kann.

Furosemid führt zu einer verstärkten Ausscheidung von Natrium und Chlorid und infolgedessen von Wasser. Auch die Ausscheidung anderer Elektrolyte (insbesondere Kalium, Kalzium und Magnesium) ist erhöht. Da während einer Therapie mit Furosemid als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung häufig Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet werden, sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte angezeigt.

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

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

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon:

In placebo-kontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3 %, Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersspanne 75 bis 97 Jahre), im Vergleich zu Patienten, die Risperidon allein (3,1 %, Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70 bis 96 Jahre) oder Furosemid allein (4,1 %, Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67 bis 90 Jahre) erhalten hatten. Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war nicht mit einem ähnlichen Befund assoziiert.

Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Beobachtung konnte nicht identifiziert werden und es wurde kein einheitliches Muster für die Todesursache festgestellt. Dennoch ist Vorsicht angezeigt, und Risiken und Nutzen dieser Kombination sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen. Behandlungsunabhängig war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und soll daher bei älteren Patienten mit Demenz vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3,686 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Glukokortikoide, Carbenoxolon, Laxanzien und Lakritze

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten mit dem Risiko, dass sich eine Hypokaliämie entwickelt, führen. Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) und hoch dosierte Salicylate

NSAR (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 NSAR ein akutes Nierenversagen auslösen. Die Toxizität hoch dosierter Salicylate kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

Arzneimittel, die einer erheblichen renalen Sekretion unterliegen

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in den Nieren beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Umgekehrt kann Furosemid die renale Elimination von Probenecid, Methotrexat, reduzieren. Bei hoch dosierter Behandlung (insbesondere wenn sowohl die Dosis von Furosemid als auch die des anderen Arzneimittels hoch ist) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Risiko von Nebenwirkungen durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen.

Phenytoin

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

Herzglykoside und Arzneimittel, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Furosemid-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsade de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III), und beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Nephrotoxische Arzneimittel

Furosemid kann die schädlichen Effekte nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen.

Wird bei einer Cisplatin-Behandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.

Ototoxische Arzneimittel

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden.

Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen.

Lithium

Die gleichzeitige Gabe von Furosemid und Lithium führt über eine verminderte Lithium-Ausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithium-Plasmaspiegel sorgfältig zu überwachen.

Andere Antihypertensiva

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

ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für 3 Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begonnen oder seine Dosis erhöht wird.

Theophyllin oder curareartige Muskelrelaxanzien

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

Antidiabetika

Die Wirkung von Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

Sympathomimetika

Die Wirkung von blutdruckerhöhenden Sympathomimetika (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

Risperidon

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt werden, ist Vorsicht erforderlich, und Risiken und Nutzen der Kombination oder gleichzeitigen Behandlung mit Furosemid oder mit anderen stark wirksamen Diuretika sind vor der Therapieentscheidung abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten).

Levothyroxin

Hohe Dosen von Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteinen inhibieren. Dies kann anfänglich zu einem vorübergehenden Anstieg an freien Schilddrüsenhormonen und folgend zu einer allgemeinen Reduktion des gesamten Schilddrüsenhormonspiegels führen. Der Schilddrüsenhormonspiegel ist zu überwachen.

Sonstige Wechselwirkungen

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

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

In einzelnen Fällen kann es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat ist daher zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Furosemid ist in der Schwangerschaft nur kurzfristig und unter besonders strenger Indikationsstellung anzuwenden, da Furosemid die Plazenta passiert. Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum.

Falls Furosemid bei Herz- oder Niereninsuffizienz der Schwangeren angewendet werden muss, sind Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Fetus genau zu überwachen. Eine Verdrängung des Bilirubins aus der Albuminbindung und damit ein erhöhtes Kernikterusrisiko bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor. Beim Fetus kann dessen Urinproduktion *in utero* stimuliert werden. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet.

Stillzeit

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Laktation. Frauen dürfen daher nicht mit Furosemid behandelt werden, wenn sie stillen. Gegebenenfalls ist abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maß bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel 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)

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Literaturdaten und beziehen sich auf Studien, in denen insgesamt 1 387 Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen von Furosemid in verschiedenen Indikationen behandelt wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Hämokonzentration (bei übermäßiger Diurese).

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Selten: Eosinophilie, Leukopenie.

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Anzeichen einer Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“).

Selten: schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9). Erste Anzeichen für einen Schock sind u. a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose.

Nicht bekannt: Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Elektrolytstörungen (einschließlich symptomatischer), Dehydratation und Hypovolämie (besonders bei älteren Patienten), Triglyzeride im Blut erhöht.

Häufig: Hyponatriämie und Hypochlorämie (insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid), Hypokaliämie (insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten Kaliumverlusten, z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhö); Cholesterin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht und Gichtanfälle.

Häufig beobachtete Symptome einer Hyponatriämie sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

Eine Hypokaliämie kann sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Gelegentlich: eingeschränkte Glucosetoleranz und Hyperglykämie. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, metabolische Alkalose, Pseudo-Bartter-Syndrom (im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitanwendung von Furosemid).

Eine Hypokalzämie kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Als Folge einer Hypomagnesiämie wurde in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Selten: Parästhesien.

Nicht bekannt: Schwindel, Ohnmacht und Bewusstlosigkeit, Kopfschmerz.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, meist reversibel, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom) und/oder bei zu schneller intravenöser Injektion. Taubheit (manchmal irreversibel).

Selten: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig (bei intravenöser Infusion): Hypotonie einschließlich Orthostasesyndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Vaskulitis.

Nicht bekannt: Thrombose (insbesondere bei älteren Patienten).

Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit.

Selten: Erbrechen, Diarrhö.

Sehr selten: akute Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Transaminasen erhöht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Ausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, Dermatitis exfoliativa, Purpura, Photosensibilität.

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), lichenoidale Reaktionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oftmals im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Kreatinin im Blut erhöht.

Häufig: Urinvolumen erhöht.

Selten: tubulointerstitielle Nephritis.

Nicht bekannt: Natrium im Urin erhöht, Chlorid im Urin erhöht, Blutharnstoff erhöht, Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) bis hin zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.5).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt: Erhöhtes Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli, wenn Frühgeborene in den ersten Lebenswochen mit Furosemid behandelt werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Fieber.

Nicht bekannt: Nach intramuskulärer Injektion lokale Reaktionen wie Schmerzen.

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

a) 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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Furosemid Kalceks sofort abgesetzt werden.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie) muss für freien Harnabfluss gesorgt werden, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperrung mit Überdehnung der Blase führen kann.

Therapie bei Hypovolämie: Volumensubstitution.

Therapie bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution.

Therapie bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie.

Sofortmaßnahmen bei anaphylaktischem Schock

Bei den ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria oder Flush, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose):

- Injektion/Infusion abbrechen, venösen Zugang belassen.
- Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten, Applikation von Sauerstoff.
- Falls nötig sind weitere, ggf. auch intensivmedizinische Maßnahmen (u. a. Gabe von Epinephrin, Volumenersatzmittel, Glukokortikoide) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stark wirksames Diuretikum, Sulfonamide, rein, ATC-Code: C03CA01

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distal-tubulären 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 vasokonstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Applikation von Furosemid kann ein Wirkungseintritt innerhalb von 2-15 Minuten erwartet werden.

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. 1 Stunde; sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute orale Toxizität war bei allen getesteten Spezies gering. Chronische Toxizitätsstudien an Ratte und Hund führten zu Veränderungen an den Nieren (u. a. Fibrosierung und Kalzifizierung der Nieren).

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Natriumhydroxid-Lösung 4 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Injektionslösungen/Infusionslösungen, die sauer oder schwach sauer reagieren und eine deutliche Pufferkapazität im sauren Bereich besitzen, dürfen nicht mit Furosemid Kalceks gemischt werden. Bei diesen Mischungen wird der pH-Wert in den sauren Bereich verschoben und es fällt das schwer lösliche Furosemid als kristalliner Niederschlag aus.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Silikonschläuche sind für die Verabreichung dieses Arzneimittels nicht geeignet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch befindlicher Verdünnungen wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2 bis 8 °C, vor Licht geschützt, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml, 4 ml, 5 ml oder 25 ml Lösung, abgefüllt in braunen Ampullen aus Typ-1-Glas mit einer Sollbruchstelle oder One-Point-Cut (OPC).

Die Ampullen sind mit einem Farbring gekennzeichnet.

Die Ampullen sind in einem Liner verpackt. Der Liner ist in einem Karton verpackt.

Packungsgrößen:

5, 10, 25 oder 50 Ampullen zu 2 ml

5, 10, 25 oder 50 Ampullen zu 4 ml

5, 10, 25 oder 50 Ampullen zu 5 ml

1, 5, 10, oder 50 Ampullen zu 25 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Verbleibender Inhalt ist nach der Anwendung zu verwerfen.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittels visuell zu überprüfen. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn sichtbare Anzeichen einer Qualitätsverschlechterung (z. B. Partikel oder Verfärbung) erkennbar sind.

Kann verdünnt werden mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Ringerlösung
- Ringer-Lactat-Lösung

Es wurde gezeigt, dass Furosemid mit Spritzen aus Polypropylen (PP) oder Polycarbonat (PC), Schläuchen aus Polyethylen (PE) oder Polyvinylchlorid (PVC) und Beuteln aus PE, PVC und Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel ist, wenn es mit den oben genannten Injektionslösungen auf Konzentrationen von 0,02 bis 3 mg/ml verdünnt wird.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS Kalceks
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204551.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18 November 2020

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig