

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle enthält 20 mg Furosemid.

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Furosemid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält ca. 3 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare und farblose, partikelfreie Lösung, mit einem pH-Wert von 8,0 – 9,3 und einer Osmolalität von 250 – 400 mOsmol

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furosemid Basi wird angewendet, wenn mit oralem Furosemid keine ausreichende Diurese erreicht wird oder eine orale Anwendung nicht möglich ist:

- bei Ödem und/oder Aszites infolge einer Herz- oder Lebererkrankung
- bei Ödem infolge einer Nierenerkrankung
- bei Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)
- bei einer hypertensiven Krise (zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen).

Furosemid Basi wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren angewendet. Bei Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren darf dieses Arzneimittel nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte bei jedem Patienten individuell festgelegt werden, hauptsächlich in Abhängigkeit vom Erfolg der Therapie. Es ist stets die niedrigste Dosis anzuwenden, mit der die gewünschte Wirkung erzielt wird.

Dosierung

Erwachsene

Ödem und/oder Aszites als Folge einer Herz- oder Lebererkrankung

Die Anfangsdosis beträgt 2–4 ml (entspricht 20–40 mg Furosemid) i.v. Bei schwer zu mobilisierenden Ödemen kann diese Dosis in angemessenen Abständen erneut gegeben werden, bis die Diurese einsetzt.

Ödem infolge einer Nierenerkrankung

Die Anfangsdosis beträgt 2–4 ml (entspricht 20–40 mg Furosemid) i.v. Bei schwer zu mobilisierenden Ödemen kann diese Dosis in angemessenen Abständen erneut gegeben werden, bis die Diurese einsetzt.

Beim nephrotischen Syndrom ist bei der Festlegung der Dosis Vorsicht geboten, da das Risiko einer Zunahme der Nebenwirkungen besteht.

Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)

Das Arzneimittel ist in Verbindung mit anderen therapeutischen Maßnahmen anzuwenden. Die Anfangsdosis beträgt 2–4 ml (entspricht 20–40 mg Furosemid) i.v.

Falls sich die Harnausscheidung nach wie vor nicht erhöht, ist die Anwendung nach 30–60 Minuten zu wiederholen, falls erforderlich mit der doppelten Dosis.

Hypertensive Krise

Die Dosis beträgt 2–4 ml (entspricht 20–40 mg Furosemid); das Arzneimittel wird zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen angewendet.

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

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg pro Tag und ist schrittweise zu erhöhen, bis das gewünschte Ansprechen erreicht ist.

Kinder und Jugendliche

Bei Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren sollte Furosemid nur in Ausnahmefällen parenteral angewendet werden, wenn ein bedrohlicher Zustand vorliegt. Die mittlere Tagesdosis beträgt 0,5 mg Furosemid/kg Körpergewicht. In Ausnahmefällen kann bis zu 1 mg Furosemid/kg Körpergewicht pro Tag i.v. injiziert werden.

Art der Anwendung

Intravenös oder intramuskulär

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

Die parenterale Gabe von Furosemid ist nur dann indiziert, wenn eine orale Gabe nicht möglich oder nicht wirksam ist (z. B. bei Patienten mit schlechter intestinaler Resorption) oder wenn ein schneller Wirkeintritt erforderlich ist.

Um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen und eine Gegenregulation zu unterdrücken, ist eine kontinuierliche Furosemid-Infusion wiederholten Injektionen vorzuziehen.

Sobald es die Behandlung erlaubt, sollte von der parenteralen Anwendung von Furosemid auf orale Anwendung umgestellt werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung langsam injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit von 0,4 ml Injektions-/Infusionslösung (entsprechend 4 mg Furosemid) pro Minute darf nicht überschritten werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 5 mg/dl) sollte die Injektionsgeschwindigkeit nicht höher sein als 0,25 ml Lösung pro Minute (entsprechend 2,5 mg Furosemid pro Minute).

Wenn eine Dosiserhöhung auf 25 ml (entsprechend 250 mg Furosemid) erforderlich ist, sollte diese Dosis über eine Spritzenpumpe gegeben werden. Falls erforderlich, kann die Lösung mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer „Mischspritze“ verabreicht werden.

Es ist darauf zu achten, dass der pH-Wert der Lösung nach Anbruch im schwach alkalischen bis neutralen Bereich liegt (pH-Wert nicht unter 7). Es dürfen keine sauren Lösungen verwendet werden, da der Wirkstoff ausfallen kann.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung hängt von der Art und Schwere der Erkrankung ab.

4.3 Gegenanzeigen

Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden (mögliche Kreuzallergie gegen Furosemid).
- Niereninsuffizienz mit Anurie, die nicht auf eine Furosemid-Therapie anspricht.
- Koma und hepatisches Präkoma in Verbindung mit hepatischer Enzephalopathie.
- Schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Hyponatriämie.
- Hypovolämie oder Dehydrierung.
- Stillen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In den folgenden Fällen ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich:

- Hypotonie;
- manifester oder latenter Diabetes mellitus (Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrollieren);
- Gicht (Harnsäure im Serum regelmäßig kontrollieren);
- Harnwegsobstruktion (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose);
- Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom (Dosis vorsichtig erhöhen);
- hepatorenales Syndrom (rasch fortschreitende Niereninsuffizienz in Verbindung mit einer schweren Lebererkrankung, z. B. Leberzirrhose);
- Patienten, die bei einer unerwünschten schweren hypotensiven Episode besonders gefährdet wären, z. B. Patienten mit zerebrovaskulärer Ischämie oder koronarer Herzkrankheit; Frühgeborene (Risiko der Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis; Nierenfunktion überwachen, Nierenultraschall durchführen).

Bei Patienten, die mit Furosemid behandelt werden, kann es zu symptomatischer Hypotonie mit Schwindel, Ohnmacht oder Bewusstseinsverlust kommen. Dies gilt insbesondere für ältere Personen, für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Hypotonie verursachen können, und für Patienten mit anderen Erkrankungen, bei denen das Risiko einer Hypotonie besteht.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Prostatahypertrophie) darf Furosemid nur angewendet werden, wenn ein ungehinderter Harnfluss gewährleistet ist, da jede plötzliche Diurese zu Harnverhalt mit Überdehnung der Blase führen kann.

Furosemid führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium und Chlorid und damit von Wasser. Auch die Ausscheidung anderer Elektrolyte (insbesondere Kalium, Kalzium und Magnesium) ist erhöht. Da unter der Therapie mit Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung häufig Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes infolge einer erhöhten Elektrolytausscheidung auftreten, ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte durchzuführen.

Insbesondere während einer Langzeittherapie mit Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Bicarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung von Elektrolytstörungen oder bei stärkerem Flüssigkeitsverlust (z. B. aufgrund von Erbrechen, Durchfall oder starkem Schwitzen) ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich. Hypovolämie oder Dehydrierung sowie ausgeprägte Elektrolytstörungen oder ein Säure-Basen-Ungleichgewicht sind zu korrigieren, was eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Furosemid erforderlich machen kann.

Die mögliche Entwicklung von Elektrolytstörungen wird durch Grunderkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz), begleitend angewendete Medikamente (siehe Abschnitt 4.5) und die Ernährung beeinflusst.

Unabhängig vom Grad der Diurese sollte der durch die erhöhte Harnausscheidung verursachte Gewichtsverlust 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Beim nephrotischen Syndrom ist bei der Festlegung der Dosis Vorsicht geboten, da das Risiko einer Zunahme der Nebenwirkungen besteht.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon:

In placebokontrollierten Studien mit Risperidon bei älteren Patienten mit Demenz wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden, eine höhere Mortalität (7,3 %; Durchschnittsalter 89 Jahre, Altersspanne 75 bis 97 Jahre) beobachtet als bei Patienten, die nur Risperidon (3,1 %; Durchschnittsalter 84 Jahre, Altersspanne 70 bis 96 Jahre) oder nur Furosemid (4,1 %; Durchschnittsalter 80 Jahre, Altersspanne 67 bis 90 Jahre) erhalten hatten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich niedrig dosierte Thiaziddiuretika) war dies nicht der Fall.

Es konnte kein pathophysiologischer Mechanismus identifiziert werden, der diese Feststellung erklären würde, und was die Todesursache anbelangte, lag kein einheitliches Muster vor. Dennoch ist Vorsicht geboten, und es sollten die Risiken und der Nutzen dieser Kombination oder der gleichzeitigen Behandlung mit anderen starken Diuretika abgewogen werden, bevor entschieden wird, das Arzneimittel anzuwenden. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Risperidon andere Diuretika erhalten hatten, war die Mortalität nicht erhöht. Unabhängig von der Behandlung war Dehydrierung ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und ist daher bei älteren Patienten mit Demenz zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Kinder und Jugendliche

Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines offenen Ductus arteriosus erhöhen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Glukokortikoide, Carbenoxolon, Laxativa und Lakritze (Süßholz)

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Glukokortikoiden, Carbenoxolon oder Laxativa kann zu erhöhtem Kaliumverlust mit dem Risiko der Entwicklung einer Hypokaliämie führen. In dieser Hinsicht wirken große Mengen von Lakritze (Süßholz) wie Carbenoxolon.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und hochdosierte Salicylate

NSARs (z. B. Indometacin und Acetylsalicylsäure) können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Bei Patienten, die während einer Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln oder dehydriert sind, kann die gleichzeitige Anwendung von NSARs akutes Nierenversagen auslösen.

Die Toxizität von hochdosierten Salicylaten kann durch die gleichzeitige Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

Arzneimittel, die in erheblichem Umfang über die Nieren ausgeschieden werden

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in erheblichem Umfang über den tubulären Transport in den Nieren ausgeschieden werden, können die Wirkung von Furosemid verringern.

Umgekehrt kann Furosemid die Ausscheidung von Probenecid und Methotrexat über die Nieren verringern.

Bei einer hochdosierten Behandlung (insbesondere, wenn sowohl die Furosemid-Dosis als auch die Dosis des anderen Arzneimittels hoch sind) kann dies zu erhöhten Serumkonzentrationen und einem größeren Risiko für unerwünschte Wirkungen durch Furosemid oder das Begleitmedikament führen.

Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin ist eine Abschwächung der Wirkung von Furosemid beschrieben worden.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden ist zu beachten, dass sich die kardiale Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden erhöht, wenn während der Furosemid-Therapie eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie auftreten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Long-QT-Syndrom verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III), und bei Vorliegen von Elektrolytstörungen besteht ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardie).

Nephrotoxische Arzneimittel

Furosemid kann die schädlichen Wirkungen von nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine) verstärken.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine behandelt werden, kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion eintreten.

Wenn während der Behandlung mit Cisplatin eine forcierte Diurese mit Furosemid durchgeführt wird, darf Furosemid nur in niedrigen Dosen (z. B. 40 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz angewendet werden. Andernfalls könnte sich die Nephrotoxizität von Cisplatin verstärken.

Ototoxische Arzneimittel

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid erhöht sein. Eventuell auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Arzneimittel ist daher zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid muss die Möglichkeit von Hörschäden in Betracht gezogen werden.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Lithium führt aufgrund einer verminderten Lithiumausscheidung zu einer Potenzierung der kardio- und neurotoxischen Wirkungen von Lithium. Daher wird bei Patienten, die diese Kombination erhalten, eine sorgfältige Überwachung der Lithiumkonzentration im Plasma empfohlen.

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid mit anderen blutdrucksenkenden Präparaten, Diuretika oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential ist ein relativ starker Blutdruckabfall zu erwarten.

ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Es wurden schwere hypotensive Episoden oder sogar Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) beobachtet, insbesondere wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist zum ersten Mal oder zum ersten Mal in einer höheren Dosis gegeben wurde. Wenn möglich, sollte daher die Furosemid-Therapie vorübergehend abgesetzt oder zumindest die Dosis für 3 Tage reduziert werden, bevor eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten begonnen oder dessen Dosis erhöht wird.

Theophyllin und Muskelrelaxantien vom Curare-Typ

Die Wirkung von Theophyllin oder Muskelrelaxantien vom Curare-Typ kann durch Furosemid verstärkt werden.

Antidiabetische Arzneimittel

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

Sympathomimetika

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

Risperidon

Bei Patienten, die mit Risperidon behandelt werden, ist Vorsicht geboten, und die Risiken und der Nutzen einer solchen Kombination oder einer gleichzeitigen Behandlung mit Furosemid oder anderen starken Diuretika sind abzuwägen, bevor eine Entscheidung über die Behandlung getroffen wird (siehe Abschnitt 4.4 über die erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhalten).

Levothyroxin

Hohe Dosen von Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteine hemmen. Dies kann zunächst zu einem vorübergehenden Anstieg der freien Schilddrüsenhormone führen, gefolgt von einem allgemeinen Rückgang der Schilddrüsenhormonwerte insgesamt. Der Schilddrüsenhormonspiegel sollte überwacht werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin A und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko für Gichtarthritis verbunden, was auf die durch Furosemid verursachte Hyperurikämie und die durch Ciclosporin verursachte beeinträchtigte renale Harnsäureausscheidung zurückzuführen ist. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung durch Röntgenkontrastmittel kam es unter Behandlung mit Furosemid nach einer Röntgenkontrastuntersuchung häufiger zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion als bei Risikopatienten, die vor der Kontrastmitteluntersuchung lediglich eine intravenöse Hydrierung erhielten.

In Einzelfällen kann die intravenöse Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schwitzen, Unruhe, Übelkeit, Bluthochdruck und Tachykardie führen. Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat ist daher zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Furosemid sollte in der Schwangerschaft nur für kurze Zeit und nur nach besonders sorgfältiger Prüfung der Indikation angewendet werden, da Furosemid die Plazentaschranke passiert. Diuretika sind für die routinemäßige Behandlung von Bluthochdruck und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Durchblutung der Plazenta und damit das intrauterine Wachstum beeinträchtigen.

Sollte die Anwendung von Furosemid bei schwangeren Frauen mit Herz- oder Niereninsuffizienz unumgänglich sein, müssen Elektrolyte und Hämatokrit sowie das Wachstum des Fetus genau überwacht werden. Im Zusammenhang mit Furosemid wurde eine Verdrängung von Bilirubin aus seinen Albuminbindungsstellen und damit ein erhöhtes Risiko für einen Kernikterus bei Vorliegen einer Hyperbilirubinämie diskutiert.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der Konzentration im maternalen Serum. Bisher wurden keine Fehlbildungen beim Menschen gemeldet, die mit einer Furosemid-Exposition in Verbindung gebracht werden könnten. Die Erfahrungen sind jedoch zu begrenzt, um eine abschließende Bewertung möglicher schädlicher Auswirkungen auf den Embryo/Fetus zu erlauben. Es kann zu einer Anregung der fetalen Harnbildung *in utero* kommen. Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid kam es zum Auftreten von Urolithiasis.

Stillzeit

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und hemmt die Laktation. Stillende Frauen dürfen daher nicht mit Furosemid behandelt werden. Gegebenenfalls sollte das Stillen unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann dieses Arzneimittel das Reaktionsvermögen so weit beeinträchtigen, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder zum Ausführen risikobehafteter Tätigkeiten beeinträchtigt werden können. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei Erhöhungen der Dosis oder bei der Umstellung von Medikamenten sowie in Verbindung mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Angabe der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Einstufungen verwendet:

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 für 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 sind zum Beispiel Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Selten: schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, zum Beispiel anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9). Zu den ersten Anzeichen eines Schocks gehören Hautreaktionen wie Flushing oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwitzen, Übelkeit, Zyanose.

Nicht bekannt: Verschlimmerung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Elektrolytstörungen (auch symptomatisch), Dehydrierung und Hypovolämie (insbesondere bei älteren Patienten), erhöhte Triglyzeride im Blut.

Häufig: Hyponatriämie und Hypochlorämie (insbesondere bei eingeschränkter Natriumchloridzufuhr), Hypokaliämie (insbesondere bei gleichzeitiger Reduzierung der Kaliumzufuhr und/oder erhöhtem Kaliumverlust, z. B. aufgrund von Erbrechen oder chronischem Durchfall), Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut, Erhöhung der Harnsäure im Blut und Gichtanfall.

Gelegentlich: Glukosetoleranz verringert und Hyperglykämie. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Ein latenter Diabetes mellitus kann sich manifestieren (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, metabolische Azidose, Pseudo-Bartter-Syndrom (im Zusammenhang mit falscher Anwendung und/oder Langzeitanwendung von Furosemid). Häufige Symptome einer Hyponatriämie sind Apathie, Wadenkrämpfe, Anorexie, Asthenie, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrtheit.

Eine Hypokaliämie kann sich in Form von neuromuskulären (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinalen (Erbrechen, Verstopfung, Meteorismus), renalen (Polyurie, Polydipsie) und kardialen Symptomen (Impulsbildungs- und Überleitungsstörungen) äußern. Ein hoher Kaliumverlust kann zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma führen.

Eine Hypokalzämie kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Als Folge von Hypomagnesiämie wurden in seltenen Fällen eine Tetanie oder Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Selten: Parästhesien.

Nicht bekannt: Schwindel, Ohnmacht und Bewusstseinsverlust, Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, meist reversibel, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom) und/oder bei zu schneller intravenöser Injektion. Taubheit (mitunter irreversibel).

Selten: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig (bei intravenöser Infusion): Hypotonie, einschließlich orthostatischem Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Vaskulitis.

Nicht bekannt: Thrombose (insbesondere bei älteren Patienten).

Bei übermäßiger Diurese kann es zu Kreislaufproblemen (einschließlich Kreislaufkollaps) kommen, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, die sich vor allem in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatischer Dysregulation äußern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit.

Selten: Erbrechen, Durchfall.

Sehr selten: akute Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Transaminasen erhöht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Juckreiz, Urtikaria, Hautausschläge, bullöse Dermatitis, Erythema multiforme, Pemphigoid, exfoliative Dermatitis, 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 Knochenkrankungen

Nicht bekannt: es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, häufig in Verbindung mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Kreatininspiegel im Blut erhöht.

Häufig: Urinmenge erhöht.

Selten: tubulointerstitielle Nephritis.

Nicht bekannt: Natrium im Urin erhöht, Chlorid im Urin erhöht, Blutharnstoff erhöht, Symptome einer Harnwegsobstruktion (z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) und sogar Harnverhalt mit sekundären Komplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4), Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt: Erhöhtes Risiko eines offenen Ductus arteriosus, 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 hängt von der Stärke des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes ab. Eine Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischer Dysregulation, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen.

Bei einem stärkeren Flüssigkeitsdefizit kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydrierung, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit thrombotischer Tendenz kommen. Ein schneller Flüssigkeits- und Elektrolytverlust kann zu Delirium führen. In seltenen Fällen kann ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schwitzen, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörung oder sogar Koma) auftreten.

b) Therapeutische Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung oder bei Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Dysregulation) ist die Behandlung mit Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung sofort zu beenden.

Neben den Vitalparametern müssen auch der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, der Säure-Basen-Haushalt, der Blutzucker und die harnpflichtigen Substanzen wiederholt kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei Patienten mit Miktionsstörungen (z. B. bei Prostatahypertrophie) muss ein ungehinderter Harnfluss gewährleistet sein, da jede plötzliche Diurese zu Harnverhalt mit Überdehnung der Blase führen kann.

Behandlung von Hypovolämie: Volumensubstitution.

Behandlung von Hypokaliämie: Kaliumsubstitution.

Behandlung bei Kreislaufkollaps: Schocklage, ggf. Schocktherapie.

Notfallmaßnahmen bei anaphylaktischem Schock

Bei den ersten Anzeichen (z. B. Hautreaktionen wie Urtikaria oder Flushing, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwitzen, Übelkeit, Zyanose):

- Die Injektion oder Infusion stoppen, den venösen Zugang aufrechterhalten.
- Zusätzlich zu den üblichen Notfallmaßnahmen Trendelenburg-Lage, Sicherung der Atemwege, Sauerstoffgabe.
- Falls notwendig, sind weitere Maßnahmen zu ergreifen, gegebenenfalls auch intensivmedizinische Maßnahmen (Gabe von Epinephrin, Volumensubstitution, Glukokortikoide usw.).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: stark wirksame Diuretika, ATC-Code: C03CA01

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Durch Blockierung des $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -Iontenträgers hemmt es die Rückresorption dieser Ionen im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife. So kann die fraktionelle Natriumausscheidung bis zu 35 % des von den Glomeruli gefilterten Natriums ausmachen. Infolge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es zu einer vermehrten Harnausscheidung und zu einem Anstieg der Ausscheidung von K^+ in den distalen Tubuli als Sekundäreffekt des osmotisch gebundenen Wassers. Auch die Ausscheidung von Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen ist erhöht. Neben dem Verlust der genannten Elektrolyte kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts mit Tendenz zu einer metabolischen Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus an der Macula densa, so dass es zu keiner Abschwächung der saluretischen Aktivität kommt. Furosemid führt zu einer dosisabhängigen Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Bei Herzinsuffizienz führt Furosemid zu einer akuten Reduzierung der kardialen Vorlast aufgrund einer Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße. Dieser frühe vaskuläre Effekt scheint durch Prostaglandine vermittelt zu werden und hängt von einer entsprechenden Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einer intakten Prostaglandinsynthese ab.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Furosemid ist das Ergebnis einer erhöhten Natriumchloridausscheidung und einer verminderten Reaktionsfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktive Reize sowie einer Reduzierung des Blutvolumens.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Gabe von Furosemid ist mit einem Wirkungseintritt innerhalb von 2 bis 15 Minuten zu rechnen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt etwa 95 %; bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sie um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,2 l/kg Körpergewicht (bei Neugeborenen 0,8 l/kg Körpergewicht).

Biotransformation und Elimination

Furosemid unterliegt nur in geringem Umfang einem hepatischen Metabolismus (etwa 10 %) und wird hauptsächlich in unveränderter Form ausgeschieden. Die Elimination erfolgt zu zwei Dritteln über die Nieren und zu einem Drittel über die Galle und die Fäzes.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 1 Stunde; bei terminaler Niereninsuffizienz kann sie sich auf bis zu 24 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute orale Toxizität war bei allen untersuchten Spezies gering. In Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten und Hunden wurden Veränderungen in den Nieren (einschließlich Fibrose und Einlagerung von Kalziumsalzen in den Nieren) festgestellt.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Gentoxizität ergaben keine klinisch relevanten Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Furosemid.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ließen keine Anzeichen eines kanzerogenen Potentials erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nach Verabreichung hoher Dosen bei Rattenfeteten eine verringerte Anzahl differenzierter Glomeruli und Skelettanomalien an Schulterblatt, Oberarmknochen und Rippen (aufgrund von Hypokaliämie) festgestellt, und bei Maus- und Kaninchenfeteten trat eine Hydronephrose auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Injektionslösungen, die eine saure oder leicht saure Reaktion und eine ausgeprägte Pufferkapazität im sauren Bereich aufweisen, dürfen nicht mit Furosemid Basi 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung gemischt werden. Solche Mischungen verschieben den pH-Wert in den sauren Bereich und das schwer lösliche Furosemid fällt als kristalline Substanz aus.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch:

Während der Anwendung erwies sich das Arzneimittel bei Raumtemperatur für 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil.

Aus hygienischen Gründen muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Andernfalls liegen die Haltbarkeit und die Bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde bei 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Medikament sofort verwendet werden. Andernfalls liegen die Dauer der Aufbewahrung nach Anbruch und die Bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer bernsteinfarbenen OPC-Ampulle (One-Point-Cut).

Packungsgrößen: 50 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur Einmalverwendung.

Das Arzneimittel sollte sofort nach dem Öffnen der Ampulle verwendet werden. Etwaige nach der Anwendung verbleibende Restmengen sind zu entsorgen.

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn sichtbare Anzeichen einer Beeinträchtigung vorliegen (z. B. Schwebstoffe oder Verfärbung).

Das Arzneimittel kann verdünnt werden mit:

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-Mail: basi@basi.pt

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006665.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09/01/2024

10. STAND DER INFORMATION

09/01/2024