

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid Accord 10 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 10 mg Furosemid.
Jede 2-ml-Ampulle enthält 20 mg Furosemid (20 mg/2 ml).
Jede 4-ml-Ampulle enthält 40 mg Furosemid (40 mg/4 ml).
Jede 5-ml-Ampulle enthält 50 mg Furosemid (50 mg/5 ml).
Jede 25-ml-Durchstechflasche enthält 250 mg Furosemid (250mg/25ml).

Sonstige Bestandteile:
2 ml der sterilen Lösung enthalten ca. 7 mg Natrium.
4 ml der sterilen Lösung enthalten ca. 15 mg Natrium.
5 ml der sterilen Lösung enthalten ca. 19 mg Natrium.
25 ml der sterilen Lösung enthalten ca. 93 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Injektion oder Infusion.
Klare, farblose oder nahezu farblose Lösung (pH: 8,0 bis 9,3).

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Wenn eine rasche Diurese erforderlich ist. Anwendung in Notfällen oder wenn eine orale Therapie nicht möglich ist. Die Anwendungsgebiete umfassen:

- Ödeme und/oder Aszites infolge von Herz- oder Lebererkrankungen
- Ödeme infolge von Nierenerkrankungen (im Falle eines nephrotischen Syndroms steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund)
- Lungenödem (z. B. im Falle einer akuten Herzinsuffizienz)
- Hypertensive Krise (zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: intravenös oder (in Ausnahmefällen) intramuskulär

Allgemein

Die parenterale Anwendung von Furosemid ist angezeigt in Fällen, in denen eine orale Anwendung nicht

möglich oder nicht effizient ist (z. B. bei verminderter intestinaler Resorption) oder wenn ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. Zur Erzielung einer optimalen Wirksamkeit und Unterdrückung einer Gegenregulation ist einer kontinuierlichen Furosemid-Dauerinfusion gegenüber wiederholten Bolusinjektionen generell der Vorzug zu geben.

Sofern verfügbar, sind die aktuellen klinischen Leitlinien zu beachten.

In Fällen, in denen eine Dauerinfusion von Furosemid zur Weiterbehandlung nach einer oder mehreren akuten Bolusdosen nicht möglich ist, sollte einer Weiterbehandlung mit niedrigen Dosen in kurzen Zeitintervallen (ca. 4 Stunden) der Vorzug gegenüber einer Behandlung mit höheren Bolusdosen in längeren Zeitabständen gegeben werden.
Die Therapie sollte individuell nach dem Ansprechen des Patienten eingestellt werden, um so ein maximales therapeutisches Ansprechen zu erreichen und die nötige Mindestdosis zur Aufrechterhaltung des Ansprechens zu bestimmen.

Intravenöses Furosemid muss langsam injiziert oder infundiert werden; eine Injektionsgeschwindigkeit von 4 mg/Minute darf nicht überschritten werden, und die Furosemid-Injektionslösung darf keinesfalls gemeinsam mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Spritze verabreicht werden.

Furosemid sollte generell intravenös verabreicht werden. Eine intramuskuläre Verabreichung soll auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben, in denen weder eine orale noch eine intravenöse Anwendung möglich ist. Es ist zu beachten, dass eine intramuskuläre Injektion nicht zur Behandlung von akuten Erkrankungen wie Lungenödem geeignet ist.

Erwachsene

Wenn keine Erkrankungen vorliegen, die eine Dosisreduktion erforderlich machen (siehe nachstehend), beträgt die für Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahren empfohlene Initialdosis 20 mg bis 40 mg Furosemid intravenös (oder in Ausnahmefällen intramuskulär); die Maximaldosis variiert je nach individuellem Ansprechen.

Falls höhere Dosen erforderlich sind, sollten diese mittels Dosissteigerung in Schritten von 20 mg und nicht öfter als alle 2 Stunden gegeben werden. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis für Furosemid 1.500 mg.

Bei Verabreichung als Infusion kann Furosemid unverdünnt über eine Infusionspumpe mit konstanter Flussrate verabreicht werden. Alternativ kann die Lösung mit einer kompatiblen Trägerflüssigkeit verdünnt werden, z. B. physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung. Die Infusionsgeschwindigkeit darf jedoch 4 mg/Minute nie überschreiten.

Die parenterale Anwendung von Furosemid ist angezeigt in Fällen, in denen eine orale Anwendung nicht möglich oder nicht effizient ist (z. B. bei verminderter intestinaler Resorption) oder wenn ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. In Fällen der parenteralen Gabe wird empfohlen, so schnell wie möglich auf eine orale Verabreichung zu wechseln.

Kinder und Jugendliche (bis zum Alter von 18 Jahren)

Die Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen ist beschränkt. Die intravenöse Anwendung von Furosemid bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist nur in Ausnahmefällen empfohlen.

Die Dosierung wird an das Körpergewicht angepasst, und der empfohlene Dosisbereich erstreckt sich von 0,5 bis 1 mg/kg Körpergewicht täglich bis zu einer maximalen Gesamttagesdosis von 20 mg.
Die Behandlung sollte so bald wie möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 5 mg/dl) wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 2,5 mg Furosemid pro Minute nicht zu überschreiten.

Ältere Patienten

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

Spezielle Dosisempfehlungen

Für Erwachsene richtet sich die Dosierung nach den nachstehend genannten Krankheitsbildern:

- Ödeme infolge einer chronischen und akuten dekompensierten Herzinsuffizienz

Die empfohlene Initialdosis ist 20 bis 40 mg täglich. Die Dosis kann nach Bedarf je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Dosis sollte bei chronischer dekompensierter Herzinsuffizienz in zwei oder drei getrennten Einzeldosen pro Tag, und

bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz als Bolusinjektion gegeben werden.

– *Ödeme infolge von Nierenerkrankungen*

Die empfohlene Initialdosis ist 20 bis 40 mg täglich. Die Dosis kann nach Bedarf je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Gesamttagesdosis kann als Einzeldosis oder in mehreren separaten und über den Tag verteilten Dosen verabreicht werden.

Falls dies nicht zu einer optimalen Erhöhung der Flüssigkeitssauscheidung führt, muss Furosemid als intravenöse Dauerinfusion mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 50 bis 100 mg/Stunde verabreicht werden.

Vor Beginn der Verabreichung von Furosemid müssen eine Hypovolämie, eine Hypotonie sowie Störungen im Säure-Basen-Haushalt und im Elektrolythaushalt entsprechend korrigiert werden.

Bei Dialysepatienten liegt die übliche Erhaltungsdosis in einem Bereich von 250 bis 1.500 mg täglich. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom muss die Dosis aufgrund des Risikos einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen mit Vorsicht bestimmt werden.

– *Ödeme infolge von Lebererkrankungen*

Falls eine intravenöse Behandlung absolut erforderlich ist, sollte die Initialdosis in einem Bereich von 20 mg bis 40 mg liegen. Diese Dosis kann, falls erforderlich, je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Gesamttagesdosis kann als Einzeldosis oder in mehreren separaten Dosen über den Tag verteilt verabreicht werden.

Furosemid kann in Kombination mit Aldosteronantagonisten eingesetzt werden, falls diese Arzneimittel als Monotherapie nicht ausreichend sind. Zur Vermeidung von Komplikationen wie orthostatische Regulationsstörungen, Störungen im Säure-Basen-Haushalt oder Elektrolythaushalt oder hepatischer Enzephalopathie muss die Dosis sorgfältig angepasst werden, um einen gleichmäßigen Flüssigkeitsverlust zu erreichen. Die Dosis kann bei Erwachsenen einen täglichen Gewichtsverlust von etwa 0,5 kg bewirken.

In Fällen von Aszites mit Ödem sollte der Gewichtsverlust durch erhöhte Diurese nicht mehr als 1 kg pro Tag betragen.

– *Lungenödem (bei akuter Herzinsuffizienz)*

Die zu verabreichende Initialdosis beträgt 40 mg Furosemid zur intravenösen Gabe. Falls es der Zustand des Patienten erfordert, kann eine weitere Injektion von 20 bis 40 mg Furosemid nach 30 bis 60 Minuten verabreicht werden. Furosemid sollte zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen angewendet werden.

– *Hypertensive Krise (zusätzlich zu anderen therapeutischen Maßnahmen)*

Die empfohlene Initialdosis bei hypertensiver Krise beträgt 20 bis 40 mg intravenös als Bolusinjektion. Die Dosis kann, falls erforderlich, je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Furosemid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Anurie oder Nierenversagen mit Oligoanurie, die nicht auf Furosemid ansprechen.
- Nierenversagen infolge einer Vergiftung mit nephrotoxischen oder hepatotoxischen Substanzen.
- Nierenversagen in Verbindung mit hepatischem Koma.
- Patienten mit schwerer Hypokaliämie oder schwerer Hyponatriämie.
- Patienten mit Hypovolämie (mit oder ohne Hypotonie) oder Dehydratation.
- Patienten in präkomatösem oder komatösem Zustand in Verbindung mit hepatischer Enzephalopathie.
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (z. B. Sulfonylharnstoffe oder Antibiotika aus der Gruppe der Sulfonamide) könnten eine Kreuzallergie gegen Furosemid zeigen.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit teilweiser Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahyperplasie, Hydronephrose, Ureterstenose). Es muss für einen freien Harnabfluss gesorgt werden.
- Patienten mit Hypotonie oder Patienten, für die ein starker Blutdruckabfall ein erhöhtes Risiko darstellt (Patienten mit koronarer Herzkrankung oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen).
- Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus oder schwankenden Blutzuckerwerten

(eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerwerte ist erforderlich).

- Patienten mit Gicht und Hyperurikämie (eine regelmäßige Kontrolle der Harnsäurewerte im Serum ist erforderlich).
- Patienten mit Lebererkrankungen oder hepatorenalem Syndrom (Nierenfunktionsstörung in Verbindung mit schwerer Lebererkrankung).
- Hypoproteinämie (in Verbindung mit nephrotischem Syndrom; die Wirkung von Furosemid kann reduziert und seine Ototoxizität verstärkt sein).
- gleichzeitiger Anwendung mit Lithiumsalzen (eine Überwachung der Lithiumspiegel ist erforderlich, siehe Abschnitt 4.5).
- akuter Porphyrie (die Anwendung von Diuretika bei akuter Porphyrie gilt als unsicher und es ist Vorsicht geboten).
- In Fällen von Aszites mit Ödem sollte der Gewichtsverlust durch erhöhte Diurese nicht mehr als 1 kg pro Tag betragen.
- Eine übermäßig starke Diurese kann zu orthostatischer Hypotonie oder zu akuten hypotensiven Zuständen führen.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können die diuretische Wirkung von Furosemid und anderen Diuretika antagonisieren. Die Anwendung von NSAR gemeinsam mit Diuretika kann das Risiko einer Nephrotoxizität erhöhen.
- Wenn erforderlich, sollten vor Therapiebeginn entsprechende Maßnahmen getroffen werden, um eine bestehende Hypotonie oder Hypovolämie zu korrigieren.

Eine vorsichtige Dosistitration ist erforderlich bei

- Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Hypokaliämie, Hyponatriämie). Kaliumsubstitution und/oder Diätmaßnahmen könnten erforderlich sein, um eine Hypokaliämie zu vermeiden oder unter Kontrolle zu halten.
- Störungen im Flüssigkeitshaushalt, Dehydratation, reduziertem Blutvolumen mit Kreislaufkollaps und Möglichkeit von Thrombosen und Embolien, vor allem bei älteren Patienten, bei übermäßiger Anwendung.
- Ototoxizität (bei zu schneller Verabreichung mit einer Geschwindigkeit von mehr als 4 mg pro Minute – gleichzeitige Anwendung anderer ototoxisch wirkender Arzneimittel kann dieses Risiko erhöhen, siehe Abschnitt 4.5.).
- Anwendung in hohen Dosen.
- Anwendung bei fortschreitender und schwerer Nierenerkrankung.

- Anwendung gemeinsam mit Sorbitol. Die gleichzeitige Anwendung beider Substanzen kann zu einer verstärkten Dehydratation führen (Sorbitol kann zu Diarrhoe führen und damit zu einem zusätzlichen Flüssigkeitsverlust).
- Anwendung bei Lupus erythematoses.
- Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern.

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.

Frühgeborene (mögliche Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis; die Nierenfunktion muss überwacht und eine Nierenultraschalluntersuchung durchgeführt werden). Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit besonderem Risiko für einen Elektrolytmangel.

Eine regelmäßige Kontrolle von Serumnatrium, Serumkalium und Serumkreatinin wird während einer Therapie mit Furosemid generell empfohlen; eine besonders engmaschige Überwachung ist bei Patienten mit hohem Risiko für Elektrolytstörungen erforderlich oder im Fall eines wesentlichen zusätzlichen Flüssigkeitsverlustes (z. B. aufgrund von Erbrechen oder Diarrhoe).

Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Störungen des Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts müssen entsprechend korrigiert werden. Dies könnte auch ein vorübergehendes Absetzen von Furosemid erforderlich machen.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Kontrastmittel-Nephropathie wird Furosemid nicht zur Anwendung zur Diurese als Teil der Präventionsmaßnahmen gegen eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung mit Risperidon

Bei plazebokontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz wurde bei mit Furosemid plus Risperidon behandelten Patienten eine höhere Mortalitätsinzidenz beobachtet (7,3 %; mittleres Alter: 89 Jahre; Altersbereich: 75 bis 97 Jahre) als bei Patienten mit Risperidon alleine (3,1 %; mittleres Alter: 84 Jahre, Altersbereich: 70 bis 96 Jahre) oder mit Furosemid alleine (4,1 %; mittleres Alter: 80 Jahre, Altersbereich: 67 bis 90 Jahre). Die gleichzeitige Anwendung von Risperidon mit anderen Diuretika (hauptsächlich Thiaziddiuretika in niedriger Dosis) war nicht mit ähnlichen Befunden verbunden.

Es konnte kein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde gefunden werden, und es wurde auch kein einheitliches Muster für die Todesursachen beobachtet. Dennoch sollte Vorsicht geübt werden, und die Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der Kombinationstherapie mit anderen stark wirkenden Diuretika sollten vor der Entscheidung über eine Anwendung entsprechend berücksichtigt werden. Bei Patienten, die andere Diuretika als Begleittherapie mit Risperidon erhielten, wurde keine erhöhte Mortalitätsinzidenz festgestellt. Ungeachtet der jeweiligen Behandlung war Dehydratation ein genereller Risikofaktor für die Mortalität und sollte daher bei älteren Patienten mit Demenz nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3 Kontraindikationen).

Photosensibilität: Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden berichtet. Falls eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Falls eine erneute Anwendung als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Sonnenlicht oder künstliche UV-A- Bestrahlung exponierten Hautbereiche entsprechend zu schützen.

Anwendung zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Furosemid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Furosemid als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Furosemide 10 mg/ml Injektionslösung (2 ml, 4 ml und 5 ml)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, das heißt im Wesentlichen „Natrium frei“

Furosemide 10 mg/ml Infusionslösung (25 ml)

Dieses Arzneimittel enthält ca. 93 mg Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene Kombinationen

Lithium:

Die Lithiumausscheidung kann durch Furosemid vermindert werden und so zu einer verstärkten kardiotoxischen Wirkung und zu Lithiumtoxizität führen. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls diese Kombination als notwendig erachtet wird, sollten die Lithiumspiegel sorgfältig überwacht und die Lithiumdosis entsprechend angepasst werden.

Risperidon:

Es ist entsprechende Vorsicht geboten, und die Risiken und Nutzen dieser Kombination oder der Kombinationstherapie mit Furosemid mit anderen stark wirkenden Diuretika sollten vor einer Entscheidung über eine Anwendung entsprechend berücksichtigt werden. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ hinsichtlich der erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die gleichzeitig Risperidon erhielten.

Kombinationen, die Vorsicht bei der Anwendung erfordern

Ototoxische Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Cisplatin): Furosemid kann die Ototoxizität bestimmter Arzneimittel wie z. B. Cisplatin oder Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Kanamycin, Gentamicin und Tobramycin) verstärken, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Da dies zu irreversiblen Schäden führen kann, dürfen diese Arzneimittel nur bei zwingenden medizinischen Gründen gemeinsam mit Furosemid angewendet werden.

Chloralhydrat:

In vereinzelten Fällen kann eine intravenöse Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Chloralhydrat zu Hitze-

gefühl, Schweißausbruch, Angstzuständen, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat wird daher nicht empfohlen.

Carbamazepin und Aminoglutethimid:
Eine gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Aminoglutethimid kann das Risiko einer Hyponatriämie erhöhen.

Andere Antihypertensiva:
Die Wirkung bestimmter anderer Antihypertensiva (Diuretika und andere blutdrucksenkende Arzneimittel) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:
Die Wirkungen anderer Antihypertensiva können durch die gleichzeitige Anwendung von Furosemid verstärkt werden. Massiver Blutdruckabfall – im Extremfall bis zum Schock – und Verschlechterung der Nierenfunktion (in vereinzelt Fällen akutes Nierenversagen) wurden in Kombination mit ACE-Hemmern beobachtet, wenn der ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals in hoher Dosis (Erstdosis-Hypotonie) gegeben wurde. Nach Möglichkeit sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend für drei Tage abgesetzt (oder zumindest in seiner Dosis reduziert werden), bevor eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingeleitet oder deren Dosis erhöht wird.

Bei Patienten, die Diuretika anwenden, kann eine verstärkte Hypotonie und eine Verschlechterung der Nierenfunktion eintreten; eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann auch während der ersten gemeinsamen Anwendung oder bei der ersten Anwendung von hohen Dosen eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auftreten.

Thiazide:
Infolge einer Wechselwirkung von Furosemid und Thiaziden tritt ein synergistischer diuretischer Effekt auf.

Antidiabetika:
Eine Verminderung der Glukosetoleranz kann auftreten, da Furosemid die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen kann.

Metformin:
Die Blutspiegel von Metformin können durch Furosemid erhöht werden, umgekehrt kann Metformin die Kon-

zentration von Furosemid vermindern. Dieses Risiko ist verbunden mit einem vermehrten Auftreten einer Laktatazidose im Falle einer funktionellen Niereninsuffizienz.

Herzglykoside (z. B. Digoxin) und andere Arzneimittel, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können:
Eine Verminderung der Kaliumspiegel kann die Digitalisoxizität verstärken; daher sollten die Kaliumwerte überwacht werden.
Manche Elektrolytstörungen können die Toxizität bestimmter gleichzeitig verabreichter Arzneimittel verstärken, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können, z. B. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III wie Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid und Chinolone. Eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma und des EKG wird empfohlen.

Fibrat:
Die Blutspiegel von Furosemid und Derivaten der Fibrinsäure (z. B. Clofibrat und Fenofibrat) können bei gleichzeitiger Anwendung erhöht sein (vor allem im Falle einer Hypalbuminämie). Die Wirkungsverstärkung/Toxizität sollte überwacht werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika und hoch dosierte Salizylate:
Nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich Coxiben) können bei vorbestehender Hypovolämie ein akutes Nierenversagen auslösen und die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit hochdosierten Salizylaten kann sich die Prädisposition für eine Salizylattoxizität aufgrund einer verminderten renalen Ausscheidung oder einer Veränderung der Nierenfunktion verstärken.

Nephrotoxische Arzneimittel (z. B. Polymyxine, Aminoglykoside, Cephalosporine, Organoplatine, Immunsuppressiva, iodierter Kontrastmittel, Foscarnet, Pentamidin):
Furosemid kann die nephrotoxischen Effekte nephrotoxischer Arzneimittel verstärken.
Antibiotika wie Cephalosporine - Bei Patienten, die eine Behandlung mit Furosemid und hohen Dosen bestimmter Cephalosporine erhalten, kann es zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen.
Es besteht ein Risiko für zytotoxische Wirkungen, wenn Cisplatin und Furosemid gemeinsam angewendet werden.

Zusätzlich kann die Nephrotoxizität von Cisplatin verstärkt werden, wenn Furosemid bei Anwendung zur forcierten Diurese während einer Cisplatin-Therapie nicht in niedriger Dosis (z. B. 40 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt wird.

Arzneimittel mit ausgeprägter renal-tubulärer Sekretion:
Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere in beträchtlichem Ausmaß tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Andererseits kann Furosemid die renale Elimination dieser Arzneimittel vermindern. Im Falle einer hochdosierten Behandlung (insbesondere bei hoher Dosis von Furosemid und der anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und so zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen durch Furosemid oder der Begleitmedikationen führen.

Periphere adrenerge Rezeptorenblocker:
Die Wirkungen dieser Arzneimittel können durch eine gemeinsame Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

Phenobarbital und Phenytoin:
Bei einer gemeinsamen Anwendung dieser Arzneimittel kann es zu einer Abschwächung der Wirkung von Furosemid kommen.

Tubocurarin, Curarederivate und Succinylcholin:
Die muskelrelaxierende Wirkung dieser Arzneimittel kann durch Furosemid verstärkt oder verlängert werden.

Glukokortikoide, Carbenoxolon, Amphoterin B, Penicillin G, ACTH, Laxanzien und Lakritze:
Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid mit Glukokortikoiden, Carbenoxolon, größeren Mengen Lakritze oder mit einer längerfristigen Anwendung von Laxanzien kann zu verstärktem Kaliumverlust führen. In Verbindung mit Glukokortikoiden muss eine Hypokaliämie berücksichtigt werden sowie eine Verstärkung einer solchen bei übermäßiger Anwendung von Laxanzien. Da dies zu irreversiblen Hörschäden führen kann, sollte diese Kombination nur eingesetzt werden, wenn dafür zwingende medizinische Gründe vorliegen.
Die Kaliumspiegel sollten überwacht werden.

Sucralfat:
Eine gleichzeitige Anwendung von Sucralfat und Furosemid kann die

natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen von Furosemid reduzieren. Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, sollten engmaschig überwacht werden, um so zu bestimmen, ob die gewünschte diuretische und/oder antihypertensive Wirkung von Furosemid erzielt wird. Zwischen der Einnahme von Furosemid und Sucralfat sollte ein Zeitabstand von mindestens zwei Stunden liegen.

Orale Antikoagulanzen:
Furosemid verstärkt die Wirkungen oraler Antikoagulanzen.

Theophyllin:
Die Wirkungen von Theophyllin und Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ können verstärkt werden.

Pressorische Amine (z. B. Adrenalin (Epinephrin), Noradrenalin (Norepinephrin):
Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid kann die Wirkungen von pressorischen Aminen abschwächen.

Sonstige Wechselwirkungen:
Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin und Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko für eine Arthritis urica verbunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Furosemid sollte in der Schwangerschaft nur bei Vorliegen zwingender medizinischer Gründe angewendet werden. Furosemid passiert die Plazentaschranke und kann daher beim Fötus eine Diurese auslösen. Bei einer Behandlung während der Schwangerschaft ist eine Überwachung des fötalen Wachstums erforderlich.

Eine Behandlung von Schwangerschaftshypertonie und Ödemen wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da dadurch eine physiologische Hypovolämie ausgelöst werden kann, die wiederum zu einer Verminderung der Perfusion der Plazenta führen kann.

Falls die Anwendung von Furosemid zur Behandlung von Herz- oder Niereninsuffizienz während der Schwangerschaft erforderlich ist, müssen Elektrolyte, Hämokrit und Wachstum des Fötus sorgfältig überwacht werden. Eine mögliche Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung und somit ein erhöhtes Risiko für Kernikterus bei Hyperbilirubinämie wird für Furosemid diskutiert. Furo-

semid kann den Fötus für Hyperkalzämie, Nephrokalzinose und sekundäre Hyperparathyreose prädisponieren.

Furosemid erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration. Bisher wurden keine Fehlbildungen beim Menschen beschrieben, die mit einer Exposition mit Furosemid in Zusammenhang stehen könnten. Allerdings liegen nur beschränkte Erfahrungen zur schlüssigen Beurteilung einer potenziell schädigenden Wirkung für den Embryo/Fötus vor.

Stillzeit

Furosemid wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann die Laktation hemmen. Frauen dürfen daher nicht stillen, wenn Sie mit Furosemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Furosemid hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten zeigen individuell unterschiedliche Reaktionen auf Furosemid.

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können aufgrund der Behandlung mit Furosemid beeinträchtigt sein, insbesondere bei Behandlungsbeginn, bei Präparatewechsel oder im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie; eine Thrombozytopenie kann manifest werden, insbesondere mit erhöhter Blutungsneigung.

Selten: Eosinophilie, Leukozytopenie, Knochenmarkdepression; bei Auftreten dieses Symptoms ist ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose. Ein starker Flüssigkeitsverlust kann zu Hämokonzentration mit Neigung zu Thrombose führen, insbesondere bei älteren Patienten.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: schwere anaphylaktische und anaphylaktoiden Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (Behandlung siehe Abschnitt 4.9).

Endokrine Erkrankungen

Die Glucosetoleranz kann unter Behandlung mit Furosemid abnehmen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann dies zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen; ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypokaliämie, Hyponatriämie und metabolische Alkalose können auftreten, vor allem bei längerer Behandlung oder bei Anwendung hoher Dosen. Eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte (vor allem Kalium, Natrium und Kalzium) ist daher angezeigt.

Ein Kaliumverlust kann auftreten, vor allem aufgrund einer kaliumarmen Diät. Eine Hypokaliämie kann als Folge eines erhöhten renalen Kaliumverlustes auftreten, insbesondere wenn die Kaliumzufuhr gleichzeitig reduziert ist und/oder die extrarenalen Kaliumverluste erhöht sind (z. B. bei Erbrechen oder bei chronischer Diarrhoe).

Grundkrankheiten (z. B. Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz), Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.5) und Ernährung können für einen Kaliummangel prädisponieren. In solchen Fällen sind eine entsprechende Überwachung und eine therapeutische Substitution erforderlich.

Als Folge erhöhter Natriumverluste über die Niere kann eine Hyponatriämie mit entsprechenden Symptomen auftreten, insbesondere bei eingeschränkter Natriumchloridzufuhr.

Erhöhte Kalziumverluste über die Niere können zu einer Hypokalziämie führen, die in seltenen Fällen eine Tetanie bedingen kann.

Bei Patienten mit erhöhten renalen Magnesiumverlusten wurden in seltenen Fällen Tetanie und Herzrhythmusstörungen als Folge einer Hypomagnesiämie beobachtet.

Die Harnsäurespiegel können sich erhöhen und Gichtanfälle können auftreten.

Bei der Behandlung mit Furosemid kann eine metabolische Alkalose auftreten oder eine vorbestehende metabolische Alkalose (z. B. bei dekompensierter Leberzirrhose) kann sich verschlechtern.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Parästhesie, Vertigo, Benommenheit, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Gefühl von Druck im Kopf.

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

Augenerkrankungen

Selten: Verstärkung einer Myopie, verschwommenes Sehen, Sehstörungen mit Symptomen von Hypovolämie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen und/oder Ohrgeräusche (Tinnitus aurium) aufgrund von Furosemid sind selten und in der Regel vorübergehend; die Inzidenz ist höher bei rascher intravenöser Injektion, insbesondere bei Patienten mit Nierensuffizienz oder Hypoproteinämie (z. B. bei nephrotischem Syndrom)

Gelegentlich: Taubheit (manchmal irreversibel)

Herzerkrankungen

Vor allem zu Beginn der Behandlung und bei älteren Patienten kann eine übermäßige Diurese zu einer Senkung des Blutdrucks führen, die bei ausgeprägtem Erscheinungsbild zu Zeichen und Symptomen wie orthostatischer Hypotonie, akuter Hypotonie, Gefühl von Druck im Kopf, Schwindel, Kreislaufkollaps, Thrombophlebitis oder plötzlichem Tod (bei i.m. oder i.v. Anwendung) führen kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie, Magenbeschwerden, Obstipation, trockener Mund.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: akute Pankreatitis, intrahepatische Cholestase, cholestatischer Ikterus, hepatische Ischämie, Erhöhungen der Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. bullöses Exanthem, Hautausschlag, Urtikaria, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität)

Selten: Vaskulitis, Verschlechterung oder Aktivierung von Lupus erythematodes.

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Skelettmuskel- und Bindegeweberkrankungen

Selten: Beinmuskelkrämpfe, Asthenie, chronische Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Symptome einer akuten Harnabflussbehinderung können sich unter Diuretika verschlechtern oder auftreten (Blasentleerungsstörungen, Prostatahyperplasie oder Harnröhrenverengung), Vaskulitis, Glykosurie, vorübergehende Erhöhung von Kreatinin und Harnstoff im Blut.

Selten: interstitielle Nephritis.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Mit Furosemid behandelte Frühgeborene können aufgrund von Kalziumablagerung im Nierengewebe eine Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis entwickeln.

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

Selten: fieberhafte Zustände; nach intramuskulärer Injektion können lokale Reaktionen wie Schmerzen auftreten.

Untersuchungen

Selten: Serumcholesterin- und Triglyzeridspiegel können sich während der Behandlung mit Furosemid erhöhen.

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

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist in erster Linie vom Ausmaß und von den Folgen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlustes (z. B. Hypovolämie, Dehydratation, Hämokonzentration, Herzrhythmusstörungen, einschließlich AV-Block und Kammerflimmern) aufgrund der übermäßigen Diurese abhängig.

Symptome

Zu den Symptomen solcher Störungen zählen schwere Hypotonie (bis zum Schock), akutes Nierenversagen, Thrombose, Delirium, schlaffe Lähmung, Apathie und Verwirrtheit.

Behandlung

Bei den ersten Zeichen von Schock (Hypotonie, Schwitzen, Übelkeit, Zyanose) muss die Injektion sofort abgebrochen und der Patient mit dem Kopf tief gelagert werden, wobei auf freie Atmung zu achten ist. Flüssigkeitssubstitution und Korrektur der Störungen im Elektrolyt-Haushalt; Überwachung der Stoffwechsellage und Aufrechterhaltung des Harnflusses.

Medizinische Behandlung im Fall eines anaphylaktischen Schocks: 1 ml einer 1:1000 Adrenalinlösung in 10 ml verdünnen und 1 ml dieser Lösung (entspricht 0,1 mg Adrenalin) langsam injizieren, Kontrolle von Puls, Blutdruck und Herzrhythmus wegen des Auftretens möglicher Arrhythmien. Die Verabreichung von Adrenalin kann bei Bedarf wiederholt werden. Danach sollte ein Glukokortikoid (z. B. 250 mg Methylprednisolon) i.v. injiziert werden, wobei die Verabreichung bei Bedarf wiederholt werden kann.

Bei Kindern sind die oben genannten Dosierungen nach Körpergewicht anzupassen.

Eine Hypovolämie sollte mit den zur Verfügung stehenden Mitteln korrigiert werden, und ergänzend können künstliche Beatmung, Sauerstoff und im Falle eines anaphylaktischen Schocks Antihistaminika eingesetzt werden.

Es ist kein spezifisches Antidot für Furosemid bekannt. Im Falle einer Überdosierung während einer parenteralen Behandlung besteht die Behandlung grundsätzlich in einer entsprechenden Überwachung und unterstützenden Maßnahmen. Eine Hämodialyse beschleunigt die Elimination von Furosemid nicht.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Sulfonamide, rein.
ATC-Code: CO3C A01

Furosemid ist ein starkes und schnell wirkendes Diuretikum. Aus pharmakologischer Sicht hemmt Furosemid das Co-Transport-System (Rückresorption) der Elektrolyte Na⁺, K⁺ und 2Cl⁻ an der luminalen Zellmembran im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Die Effizienz von Furosemid hängt daher davon ab, dass das Arzneimittel das tubuläre Lumen über einen Anionentransportmechanismus erreicht. Die diuretische Wirkung ist eine Folge der Hemmung der Rückresorption von Natriumchlorid in diesem Abschnitt der Henle-Schleife. Der Anteil von ausgeschiedenem Natrium kann daher bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Zu den sekundären Wirkungen der erhöhten Natriumausscheidung zählen eine Erhöhung der Harnausscheidung und eine Steigerung der distaltubulären Kaliumsekretion. Die Ausscheidung von Kalzium- und Magnesiumsalzen ist ebenfalls erhöht.

Furosemid hemmt den Feedback-Mechanismus in der Macula densa und führt zu einer dosisabhängigen Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Furosemid führt bei Herzinsuffizienz akut zu einer Senkung der Vorlast des Herzens (durch eine Erweiterung der Kapazität der venösen Blutgefäße). Dieser frühe vaskuläre Effekt wird wahrscheinlich durch Prostaglandine vermittelt und setzt eine ent-

sprechende Nierenfunktion mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und eine intakte Prostaglandinsynthese voraus. Aufgrund seiner natriuretischen Wirkung vermindert Furosemid die Gefäßreaktivität auf Katecholamine, die bei hypertensiven Patienten erhöht ist.

Die diuretische Wirkung von Furosemid tritt innerhalb von 15 Minuten nach einer intravenösen Verabreichung ein.

Bei gesunden Personen, die Furosemid verabreicht erhielten (in Dosierungen von 10 bis 100 mg), wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Diurese und Natriurese festgestellt. Die Wirkdauer bei gesunden Personen nach einer intravenösen Dosis von 20 mg Furosemid betrug ca. 3 Stunden, nach einer oralen Dosis von 40 mg etwa 3 bis 6 Stunden.

Bei kranken Patienten entspricht die Beziehung zwischen der tubulären Konzentration von freiem und gebundenem Furosemid (bestimmt anhand der Harnausscheidungsrate) und seiner natriuretischen Wirkung einer sigmoiden Kurve, wobei die minimal wirksame Ausscheidungsrate ungefähr 10 µg pro Minute beträgt. Eine Dauerinfusion von Furosemid ist daher wirksamer als wiederholte Bolusinjektionen. Wenn eine bestimmte Bolusdosis überschritten wird, erhöhen sich die Wirkungen von Furosemid nicht mehr signifikant. Bei reduzierter tubulärer Sekretion oder bei intratubulärer Bindung des Arzneimittels an Albumin ist die Wirksamkeit von Furosemid vermindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Furosemid beträgt 0,1 bis 1,2 l/kg Körpergewicht. Das Verteilungsvolumen kann in Abhängigkeit von bestehenden Begleitkrankheiten erhöht sein. Die Proteinbindung (zum Großteil an Albumin) ist höher als 98 %.

Elimination

Furosemid wird zum Großteil in nicht konjugierter Form ausgeschieden, hauptsächlich über Sekretion am proximalen Tubus. Nach intravenöser Verabreichung wird Furosemid zu 60 % bis 70 % in dieser Form ausgeschieden. Der Glukuron-Metabolit von Furosemid macht 10 % bis 20 % der im Harn wiedergefundenen Substanzen aus. Die restliche Dosis wird über die Faeces ausgeschieden, höchstwahrscheinlich nach Sekretion in die

Galle. Nach intravenöser Verabreichung liegt die Plasmahalbwertszeit von Furosemid bei 1 bis 1,5 Stunden. Furosemid tritt in die Muttermilch über. Es passiert die Plazentaschranke und wird langsam auf den Fötus übertragen. Furosemid erreicht bei Mutter, Fötus und Neugeborenem ähnliche Konzentrationen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion erfolgt die Elimination von Furosemid langsamer und seine Halbwertszeit ist verlängert. Bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit 9,7 Stunden. Bei schwerem Multiorganversagen kann die Halbwertszeit 20 bis 24 Stunden betragen.

Bei nephrotischem Syndrom führt die geringere Konzentration von Plasmaproteinen zu höheren Konzentrationen von nicht gebundenem Furosemid. Andererseits ist die Effizienz von Furosemid bei diesen Patienten aufgrund der intratubulären Albuminbindung und der verminderten tubulären Sekretion reduziert. Furosemid zeigt bei Patienten mit Hämodialyse, Peritonealdialyse oder CAPD (chronische ambulatoische Peritonealdialyse) eine geringe Dialysekapazität.

Leberfunktionsstörungen

Bei beeinträchtigter Leberfunktion erhöht sich die Halbwertszeit von Furosemid um 30 % bis 90 %, vor allem aufgrund des höheren Verteilungsvolumens. Die Elimination über die Galle kann reduziert sein (um bis zu 50 %). Bei diesen Patienten zeigt sich eine stärkere Variabilität der pharmakokinetischen Parameter.

Dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Hypertonie, ältere Patienten

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie oder bei älteren Patienten ist die Elimination aufgrund der reduzierten Nierenfunktion verlangsamt.

Frühgeborene und Neugeborene

Je nach Reifegrad der Nieren kann die Elimination von Furosemid verlangsamt sein. Bei Kindern mit unzureichender Glukuronidierungskapazität ist die Metabolisierung des Arzneimittels ebenfalls reduziert. Bei terminergerechten Neugeborenen ist die Halbwertszeit generell weniger als 12 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden führten zu renalen Veränderungen (unter anderem zu fibröser Degeneration und renaler

Kalzifizierung). Furosemid zeigte kein genotoxisches oder kanzerogenes Potenzial.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie wurden nach Verabreichung hoher Dosen bei Rattenföten eine verminderte Zahl differenzierter Glomeruli, Skelettanomalien an Scapula, Humerus und Rippen (bedingt durch Hypokaliämie) und bei Mausföten und Kaninchenföten Hydronephrose beobachtet. Die Ergebnisse einer Studie an Mäusen und einer von den drei Studien an Kaninchen zeigten eine vermehrte Inzidenz und einen höheren Schweregrad von Hydronephrose (Dehnung des Nierenbeckens und in einigen Fällen des Ureters) bei Föten von behandelten Muttertieren im Vergleich zu jenen aus der Kontrollgruppe.

Frühgeborene Kaninchen, die Furosemid verabreicht erhielten, zeigten eine höhere Inzidenz von intraventrikulären Blutungen als mit Kochsalz behandelte Jungtiere des gleichen Wurfs, möglicherweise aufgrund einer durch Furosemid induzierten intrakraniellen Hypotonie.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Furosemid kann in Flüssigkeiten mit einem niedrigen pH-Wert Ausfällungen bilden. Dieses Arzneimittel darf abgesehen von den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln mit keinen anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: Das Arzneimittel sollte sofort nach dem Öffnen verwendet werden.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C unter Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank aufbewahren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 mg in 2 ml: Bernsteinfarbene OPC-Ampulle mit zwei weißen ringförmigen Streifen und weißem Brechpunkt mit 2 ml Lösung.
40 mg in 4 ml: bernsteinfarbene, 5-ml-Ampulle mit weißem Brechring und blauem Band mit 4 ml Lösung.
50 mg in 5 ml: bernsteinfarbene, 5-ml-Ampulle mit weißem Brechring und weißem Band mit 5 ml Lösung.
250 mg in 25 ml: Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und rotem Flip-off-Verschluss mit 25 ml Lösung.

Packungsgrößen:
5, 10 Ampullen mit 2 ml
1, 5 oder 10 Ampullen mit 4 ml
5 oder 10 Ampullen mit 5 ml
1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 25 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verdünnte Furosemid-Lösung (auf 1 mg/ml) ist mit 0,9%iger NaCl-Infusionslösung und Compound Natriumlaktat-Infusionslösung für 24 Stunden kompatibel. Die Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung der Injektionslösung/Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Wie bei allen Arzneimitteln, die injiziert werden, ist die verdünnte Lösung vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung zu kontrollieren. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchter Inhalt ist zu entsorgen.

Furosemid Accord 10 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der Injektionsflasche gemischt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

94284.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

3.2.2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.