Lasix® 20 mg/2 ml-Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lasix® 20 mg/2 ml Ampullen: eine Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 20 mg Furosemid als Natriumsalz. 1 ml enthält 10 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,07 mg Natriumhydroxid/ml bzw. 7,5 mg Natriumchlorid/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare farblose Lösung; pH-Wert: 8,0-9,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Flüssigkeitsretention infolge Erkrankungen des Herzens, die trotz ausreichender Glykosidbehandlung nicht zu beseitigen sind,
- Aszites infolge Leberzirrhose,
- Ödeme infolge von Erkrankungen der Nieren (bei nephrotischem Syndrom steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund),
- Lungenödem, z.B. durch Herzinsuffizienz (die Anwendung erfolgt in Verbindung mit anderen therapeutischen Maßnahmen),
- Oligurie infolge Schwangerschaftskomplikationen (Gestosen) nach Beseitigung des Volumenmangelzustandes,
- unterstützende Maßnahme bei Hirnödem,
- Ödeme infolge von Verbrennungen unter Berücksichtigung des Schweregrades, der Ausdehnung und der hämodynamischen Situation,
- hypertensive Krise neben anderen antihypertensiven Maßnahmen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss individuell auf die Diagnose und das Ansprechen des Patienten auf die Therapie abgestimmt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass als Erhaltungsdosis immer die niedrigste therapeutisch erforderliche Dosis anzustreben ist. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere sowie dem Verlauf der Erkrankung.

Es werden für Erwachsene und ältere Personen (>65 Jahre) folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Ödeme und/oder Aszites infolge Erkrankungen des Herzens, der Niere oder der Leber:

Im Allgemeinen erhalten Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahre als Anfangsdosis 20 bis 40 mg Furosemid langsam (max. 4 mg/min, entspricht 0,4 ml/min Injektionslösung) intravenös verabreicht.

Sollte sich die diuretische Wirkung nach der Einzeldosis von 20 bis 40 mg Furosemid als unbefriedigend herausstellen, so kann in Abständen von 2 Stunden die Dosis um jeweils 20 mg gesteigert werden, bis die gewünschte Wirkung eintritt. Die so ermittelte Einzeldosis soll dann 1 – 2mal täglich verabreicht werden.

Beim nephrotischen Syndrom muss wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen vorsichtig dosiert werden.

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

Lungenödem:

Beispielsweise bei akuter Herzinsuffizienz oder in anderen Situationen, in denen schnelles Einsetzen der Diurese erforderlich ist, bzw. eine orale Anwendung nicht möglich ist.

20 – 40 mg Furosemid langsam (max. 4mg/min) i.v.

Bei ausbleibender Diuresesteigerung Wiederholung nach 30 bis 60 Minuten, gegebenenfalls mit doppelter Dosis.

Oligurie infolge einer Gestose:

Strengste Indikationsstellung!

Ein intravasaler Volumenmangel muss vor der Anwendung von Lasix ausgeglichen werden.

Die Dosierung kann zwischen 10 und 100 mg Furosemid täglich liegen, Ödeme und/oder Hypertonie bei Gestosen sind keine Indikation für Lasix.

Unterstützende Maßnahme bei Hirnödem:

Die Tages- und/oder Einzeldosis kann zwischen 40 und 100 mg Furosemid liegen, in Ausnahmefällen, bei eingeschränkter Nierenfunktion, bis zu 250 mg Furosemid.

Ödeme infolge Verbrennungen:

Die Tages- oder Einzeldosis kann zwischen 40 und 100 mg Furosemid liegen, in Ausnahmefällen bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 250 mg Furosemid. Ein intravasaler Volumenmangel muss vor der Anwendung von Lasix-Ampullen ausgeglichen werden.

Hypertensive Krise:

20 – 40 mg Furosemid intravenös neben anderen therapeutischen Maßnahmen.

Säuglinge, Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren:
Nur bei bedrohlichen Zuständen ist die parenterale Applikation (evtl. Dauertropfinfusion) indiziert.
Für die intravenöse Injektion gilt als Dosierungsrichtlinie 0,5 mg pro kg Körpergewicht, in Ausnahmefällen 1 mg Furosemid pro kg Körpergewicht bis zur Tagesdosis von maximal 20 mg Furosemid.
Jugendliche über 15 Jahre:
Hier gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie bei Erwachsenen.
Art der Anwendung
Die intravenöse Anwendung von Furosemid ist angezeigt, wenn die intestinale Resorption gestört oder eine schnelle Entwässerung erforderlich ist. In Ausnahmefällen, in denen weder eine orale noch eine intravenöse Gabe möglich ist, kann Furosemid intramuskulär verabreicht werden, jedoch nicht in Akutsituationen (z.B. nicht bei Lungenödem) und nicht in höheren Dosen.
Generell wird empfohlen, so rasch als möglich von der parenteralen Behandlung auf die orale Therapie umzusteigen.
Anwendungshinweise
Zur Erzielung der optimalen Wirkung sowie zur Unterdrückung einer Gegenregulation, ist die kontinuierliche Furosemid-Infusion gegenüber der wiederholten Gabe von Bolusinjektionen zu bevorzugen.
Bei intravenöser Anwendung soll Furosemid langsam injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit von 4 mg pro Minute (entspricht 0,4 ml/min Injektionslösung) darf nicht überschritten werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin >5 mg/dl) soll die Injektionsgeschwindigkeit von 2,5 mg Furosemid pro Minute (entspricht 0,25 ml/min Injektionslösung) nicht überschreiten.
In Fällen, in denen eine Dosiserhöhung auf 250 mg Furosemid erforderlich wird, ist diese Dosis über einen Perfusor zu applizieren. Bei Bedarf kann die Injektionslösung mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.
Lasix darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der Mischspritze verwendet werden.
Weitere Angaben zur Herstellung von Mischungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Nierenversagen mit Anurie, das nicht auf Furosemid anspricht;
- Präkomatöse und komatöse Zustände, die mit einer hepatischen Enzephalopathie assoziiert sind;
- schwere Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8);
- schwere Hyponatriämie;
- Hypovolämie oder Dehydratation;
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein freier Harnfluss muss sichergestellt sein.
Die hochdosierte Anwendung bei Nierenschäden, die durch nephrotoxische bzw. hepatotoxische Stoffe verursacht wurden, sowie bei schwerer Leberinsuffizienz darf nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus; eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ist angezeigt (siehe Abschnitt 4.8),
- Gicht; eine regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum ist angezeigt,
- Harnabflussbehinderung (z.B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose). Hier darf Furosemid nur angewendet werden, wenn für freien Harnabfluss gesorgt wird, da eine plötzlich einsetzende Harnflut zu einer Harnsperre mit Überdehnung der Blase führen kann.
- Hypoproteinämie, z.B. bei nephrotischem Syndrom; eine vorsichtige Einstellung der Dosierung, auch wegen der Gefahr vermehrt auftretender Nebenwirkungen, ist angezeigt,
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung (hepatorenales Syndrom),
- Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären, z.B. Patienten mit zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen oder koronarer Herzkrankheit,
- Frühgeborenen (Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose/Nephrolithiasis; eine Nierenfunktionskontrolle und Nierensonographie ist erforderlich).

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

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko Elektrolytstörungen zu entwickeln oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z.B. durch Erbrechen, Diarrhö oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Furosemid erfordern.
Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust soll, unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung, 1 kg/Tag nicht überschreiten.
Liegt ein ausgeprägter Natriummangel vor, kann die Glomerulumfiltrationsrate vermindert und die diuretische Wirkung der Saluretika beeinträchtigt werden. In diesen Fällen kann durch Ausgleich des Natriummangels das Wiederansprechen der diuretischen Wirkung von Furosemid gefördert werden.
Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.
Da die Anwendung von Furosemid zu Hypokaliämien führen kann, ist eine kaliumreiche Kost (mageres Fleisch, Kartoffeln, Bananen, Tomaten, Karfiol, Spinat, getrocknete Früchte usw.) immer zweckmäßig.
Bei längerer Anwendung von Furosemid sollte Thiamin substituiert werden. Ein häufig beobachteter Mangel durch die verstärkte Furosemid-bedingte renale Ausscheidung bewirkt eine Verschlechterung der Herzfunktion.
Gemeinsame Anwendung mit Risperidon:
In plazebo-kontrollierten Studien mit Risperidon an älteren Patienten mit Demenz, wurde eine höhere Mortalitätsinzidenz bei Patienten beobachtet die mit Furosemid und Risperidon behandelt wurden (7,3%: mittleres Alter 89 Jahre; range: 75 – 97 Jahre), im Vergleich zu Patienten die ausschließlich Risperidon (3,1%: mittleres Alter 84 Jahre; range: 70 – 96 Jahre) oder Furosemid (4,1%: mittleres Alter 80 Jahre; range: 67 – 90 Jahre) erhielten. Eine Anwendung von Risperidon zusammen mit anderen Diuretika (v.a. Thiaziddiuretika in niedriger Dosierung) war nicht mit vergleichbaren Ergebnissen assoziiert. Ein pathophysiologischer Mechanismus zur Erklärung dieser Befunde wurde nicht identifiziert.
Vor der Anwendung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für diese Kombination oder eine gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika erfolgen. Eine erhöhte Mortalitätsinzidenz bei Patienten die andere Diuretika in Kombination mit Risperidon anwendeten wurde nicht festgestellt.
Unabhängig von der Behandlung war Dehydratation ein allgemeiner Risikofaktor für Mortalität und muss daher bei älteren dementen Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).
Es besteht das Risiko einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes.
Lasix-Ampullen und das Konzentrat zur Infusion enthalten Natrium, jedoch beträgt die Konzentration weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. Die Arzneimittel können daher als natriumfrei angesehen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsabschwächung von Furosemid durch:

- ***Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR):*** mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Furosemid. Bei dehydrierten bzw. hypovolämischen Patienten können NSAR zu akutem Nierenversagen führen. Furosemid kann eine Salizylat-Toxizität verstärken.
- Phenytoin
- ***Sucralfat:*** vermindert die Aufnahme von Furosemid aus dem Darm. Die beiden Arzneimittel müssen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.
- Aliskiren

Furosemid verstärkt die Wirkung von:

- ***Antihypertensiva:*** Massive Blutdruckabfälle bis zum Schock und eine Verschlechterung der Nierenfunktion (in Einzelfällen akutes Nierenversagen) wurden insbesondere beobachtet, wenn ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung gegeben wurde. Wenn möglich sollte die Furosemid-Therapie daher vorübergehend eingestellt oder wenigstens die Dosis für drei Tage reduziert werden, bevor die Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist begonnen oder seine Dosis erhöht wird.
- Andere Diuretika (oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial): Patienten, die Diuretika verwenden, können unter einem stark erniedrigten Blutdruck und einer Verschlechterung der Nierenfunktion leiden (siehe auch „Antihypertensiva“). Eine Kombination mit Furosemid kann zu einem deutlichen Blutdruckabfall führen.
- ***Anästhetika, curareartige Muskelrelaxanzien:*** Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung bzw. verstärkter Blutdruckabfall.
- ***Oralen Antikoagulanzien:*** eine Dosisanpassung der Antikoagulanzien kann notwendig werden.
- ***Probenecid, Methotrexat*** und andere Arzneimitteln, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden: Furosemid kann deren renale Elimination verringern. Bei hochdosierter Behandlung (insbesondere sowohl mit Furosemid als auch einem der anderen Arzneimittel) kann dies zu erhöhten Serumspiegeln und einem größeren Nebenwirkungsrisiko durch Furosemid oder die Begleitmedikation führen. Zugleich kann die Wirkung von Furosemid durch derartige Arzneimittel verringert werden.
- ***Theophyllin***

Elektrolytstörungen:

- ***Glukokortikoide, Carbenoxolon, ACTH, Salicylate, Amphothericin B, Penicillin G oder Laxanzien:*** Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen (Risiko einer Hypokaliämie). Große Mengen Lakritze wirken in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.
- ***Herzglykoside***: Bei gleichzeitiger Behandlung ist zu beachten, dass bei einer sich unter Furosemid-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive 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 dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Nephro- und Ototoxizität:

- Die Ototoxizität von ***Aminoglykosiden*** (z.B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel darf nur bei zwingenden medizinischen Gründen erfolgen.
- ***Nephrotoxische Arzneimittel*** (z.B. Antibiotika wie Aminoglykoside, Cephalosporine, Polymyxine): Furosemid kann die schädlichen Effekte verstärken, und zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen.
- ***Cisplatin:*** Bei gleichzeitiger Anwendung mit Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatinbehandlung eine forcierte Diurese mit Furosemid angestrebt, so darf Furosemid nur in niedriger Dosis (z.B. 40 mg bei normaler Nierenfunktion) und bei positiver Flüssigkeitsbilanz eingesetzt werden. Andernfalls kann es zu einer Verstärkung der Nephrotoxizität von Cisplatin kommen.
- ***Röntgenkontrastmittel:*** Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenschädigung tritt unter Behandlung mit Furosemid häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Röntgenkontrastuntersuchung auf als bei Risikopatienten, die nur eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) vor der Kontrastuntersuchung erhielten.

Sonstige Wechselwirkungen

- ***Antidiabetika oder pressorische Amine (z.B. Epinephrin, Norepinephrin):*** Deren Wirkung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.
- ***Cyclosporin A***: Die gleichzeitige Anwendung mit Furosemid ist mit einem erhöhten Risiko von Arthritis urica verbunden, als Folge einer durch Furosemid verursachten Hyperurikämie und einer Beeinträchtigung der renalen Harnsäureausscheidung durch Cyclosporin.
- ***Lithium:*** Die gleichzeitige Gabe von Furosemid führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die diese Kombination erhalten, den Lithiumplasmaspiegel sorgfältig zu überwachen.
- ***Hochdosierte Salizylate:*** Die Toxizität am ZNS kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.
- ***Chloralhydrat:*** In einzelnen Fällen kann es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch, Unruhe, Übelkeit, Blutdruckanstieg und Tachykardie kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Chloralhydrat ist daher zu vermeiden.
- ***Risperidon:*** Vorsicht ist erforderlich; vor der Behandlung soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Kombination mit Furosemid oder die gemeinsame Behandlung mit anderen stark wirksamen Diuretika durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- ***Levothyroxin:*** Hohe Dosen von Furosemid können die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Transportproteinen inhibieren und führen dadurch anfänglich zu einem vorrübergehenden Anstieg an freien Schilddrüsenhormonen und folglich zu einer allgemeinen Reduktion des gesamten Schilddrüsenhormonspiegels. Der Schilddrüsenhormonspiegel ist zu überwachen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diuretika sind für die routinemäßige Therapie von Hypertonie und Ödemen in der Schwangerschaft nicht geeignet, da sie die Perfusion der Plazenta beeinträchtigen und damit das intrauterine Wachstum.

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

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

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

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100% der maternalen Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.3). Beim Fetus kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden.

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).

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (wie Schläfrigkeit, Sehstörungen, Symptome bedingt durch Blutdruckabfall) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie bei Überdosierung oder im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Elektrolytstörungen, Hypovolämie und Dehydratation (v. a. bei älteren Patienten), Kreatininanstieg und Triglyzeridanstieg im Blut sowie Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen.

Die Häufigkeiten wurden von Literaturdaten abgeleitet, die sich auf Studien, in denen Furosemid bei insgesamt 1.387 Patienten bei jeder möglichen Dosierung und Indikation eingesetzt wurde, beziehen. Wenn die Häufigkeitsangaben für dieselbe Nebenwirkung abweichend waren, dann wurde die höchste Häufigkeitsangabe zugrunde gelegt.

Tabellarische Auflistung der 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

System Organklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Hämokonzentration*	Thrombozytopenie*	Eosinophilie, Leukopenie	hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen	schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock		Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Elektrolytstörungen (einschließlich sympto- matischen)*, Hypovolämie und Dehydratation (v.a. bei älteren Patienten), Kreatininanstieg im Blut, Triglyzeridanstieg im Blut	Hyponatriämie, Hypochloräemie, Hypokaliämie, Anstieg von Cholesterin im Blut, Hyperurikämie* und Gichtanfälle	beeinträchtigte Glukosetoleranz (latenter Diabetes mellitus)*			Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Harnstoffanstieg im Blut, metabolische Alkalose*, Pseudo-Bartter-Syndrom*
Erkrankungen		Hepatische		Parästhesien,		Schwindel,

des Nervensystems		Enzephalopathie bei Patienten mit hepatozellulärer Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.3)		Verwirrtheit und lethargischer Zustand*		Ohnmacht oder Bewusstlosigkeit (verursacht durch symptomatische Hypotonie), Kopfschmerzen
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Verstärkung einer bestehenden Myopie (zum Teil auch Verstärkung einer bestehenden Myopathie)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			reversible Hörstörungen, Taubheit*	Ohrgeräusche (Tinnitus)*		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen			Vaskulitis		Thrombose, Kreislaufbeschwerden: Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Erbrechen, Diarrhö)	akute Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen					Cholestase, erhöhte Lebertransaminasen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Juckreiz, Urtikaria, Rash, Dermatitis bullosa, Pemphigoid bzw. Exanthem, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität			Steven-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, AGEP (akute generalisierte exanthematische Pustulose), DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
Erkrankungen der Niere und Harnwege		erhöhtes Harnvolumen		Nierenentzündung (tubulointerstitielle Nephritis)		Symptome einer Harnabflussbehinderung (z.B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose)*, Natriumkonzentration im

						Harn erhöht, Chloridkonzentration im Harn erhöht, Harnverhalten*, Sekundärkomplikationen (bei Patienten mit Harnverhalten)*, Nephrokalzinose/ Nephrolithiasis bei frühgeborenen Kindern, Nierenversagen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Fälle von Rhabdomyolyse wurden berichtet, oft im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.3)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						persistierenden Ductus arteriosus Botalli*, osteo-klastische Knochenschädigungen bei Neugeborenen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Fieberhafte Zustände, Dehydratation		Lokale Reaktionen wie Schmerzen nach i.m. Injektion

* Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei exzessiver Diurese kann es zu Dehydratation und als Folge einer Hypovolämie zum Kreislaufkollaps und zur Hämokonzentration kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann - insbesondere bei älteren Patienten - eine erhöhte Neigung zu Thrombosen auftreten.

Häufigkeit nicht bekannt: Nach intramuskulärer Injektion können lokale Reaktionen wie Schmerzen auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Hyperurikämie (kann zu Gichtanfällen führen)

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

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

Pseudo-Bartter-Syndrom im Zusammenhang mit Missbrauch und/oder Langzeitbehandlung mit Furosemid.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Fälle von Taubheit, manchmal irreversibel, wurden nach der oralen oder i. v. Verabreichung berichtet.

Bedingt durch die Ototoxizität von Furosemid kann es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus aurium) kommen. Eine besondere Empfindlichkeit scheint dafür bei Niereninsuffizienten vorhanden zu sein. Mit dieser Möglichkeit ist vor allem bei zu schneller i.v. Injektion, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder einer Hypoproteinämie (z.B. bei nephrotischem Syndrom), ist zu rechnen.

Gefäßerkrankungen
Bei übermäßiger Diurese können Kreislaufbeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst äußern.
Erkrankungen der Niere und Harnwege
Symptome einer Harnabflussbehinderung (z.B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperre (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom kann eine diuretische Behandlung mit Furosemid in den ersten Lebenswochen das Risiko eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli erhöhen.
Bei Neugeborenen, die längere Zeit mit Furosemid behandelt wurden, fand man osteoklastische Knochenschädigungen, vermutlich durch die vermehrte Kalziumausscheidung mit konsekutivem Hyperparathyreoidismus.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Symptome einer Überdosierung
Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps, Hämokonzentration mit Thromboseneigung und Herzrhythmusstörungen (einschließlich AV-Block und Kammerflimmern) kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.
Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Überdosierung oder Anzeichen einer Hypovolämie (Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen) muss die Behandlung mit Lasix sofort abgesetzt werden.
Bei nur kurze Zeit zurückliegender oraler Aufnahme empfehlen sich Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) und resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle).
In schwereren Fällen müssen die vitalen Parameter überwacht sowie wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: stark wirksame Diuretika, reine Sulfonamide,
ATC-Code: C03CA01
Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Nach intravenöser Applikation von Furosemid kann ein Wirkungseintritt innerhalb von 2 – 15 Minuten erwartet werden. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na^+/2 Cl^-/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 Blut-

volumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Sie erfolgt zu zwei Dritteln renal, zu einem Drittel über Galle und Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 90 min. Mit zunehmender Nierenschädigung steigt die Ausscheidung über die Galle kompensatorisch an. Die Eliminationsrate von Furosemid wird durch eine 50%ige Reduktion der Nierenfunktion nicht verändert. Bei chronischer Niereninsuffizienz (GFR <10 mg/min) beträgt die terminale Halbwertszeit im Serum 13,5 Stunden. Bei kombinierter hepatorenaler Insuffizienz beträgt die Halbwertszeit bis zu 20 Stunden. Eine stark verlängerte Halbwertszeit von 4,5 bis 46 Stunden weisen Neugeborene und Säuglinge auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lasix® 20 mg/2 ml Ampullen

Braunglas-Brechampullen zu je 2 ml.
Packungen zu 5 Stück und Bündelpackungen zu 5 x 5 und 12 x 5 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Lasix® 40 mg/4 ml Ampullen

Braunglas-Brechampullen zu je 4 ml.
Packungen zu 5 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Präparat darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der Mischspritze verwendet werden.

Bei der Herstellung von Verdünnungen ist Folgendes zu beachten:

Lasix Ampullen können mit isotonischer NaCl-Lösung verdünnt werden, wenn der pH-Wert der gebrauchsfertigen Lösung im schwach alkalischen bis neutralen Bereich liegt. Sie müssen innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

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

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

Cave: handelsübliche Glucose-Lösungen reagieren z.T. deutlich sauer, und dürfen daher zum Verdünnen nicht verwendet werden.

Furosemid löst sich als Anthranilsäurederivat im alkalischen Milieu unter Salzbildung. Die Lösung zur parenteralen Applikation enthält das Natriumsalz der Karbonsäure ohne Lösungsvermittler, sie zeigt einen pH-Wert um 9 und besitzt keine Pufferwirkung. Im pH-Bereich unter 7 kann somit der Wirkstoff ausfallen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

12.584

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Juni 1964 / 22. August 2012

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.