

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung
Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung
Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung
1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 21,3 mg Furosemid-Natrium (entsprechend 20 mg Furosemid).

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung
1 Ampulle mit 4 ml Injektionslösung enthält 42,6 mg Furosemid-Natrium (entsprechend 40 mg Furosemid).

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung
1 Ampulle mit 25 ml Infusionslösung enthält 266,6 mg Furosemid-Natrium (entsprechend 250 mg Furosemid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, (nahezu) farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung ist indiziert, wenn bei oraler Gabe von Furosemid keine ausreichende Diurese erreicht wird oder wenn eine orale Anwendung nicht möglich ist.

- Ödeme und/oder Aszites infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber
- Ödeme infolge Erkrankungen der Nieren
- Ödeme infolge Verbrennungen
- Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)
- Unterstützende Maßnahme bei Hirn-ödem
- Oligurie infolge einer Gestose, ggf. nach Beseitigung eines Volumenmangelzustandes (Ödeme und/oder Hypertonie bei Gestosen sind keine Indikation!)
- Hypertensive Krise (neben anderen therapeutischen Maßnahmen)

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Die Anwendung der hochdosierten Zubereitung von *Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung* ist ausschließlich bei Patienten mit stark verminderter Glomerulumsfiltration (Glomerulumsfiltratwerte < als 20 ml/min) angezeigt.

- Drohendes und bereits eingetretenes akutes Nierenversagen (zur Aufrecht-

erhaltung der Flüssigkeitsausscheidung und zur Erleichterung der parenteralen Ernährung, solange noch eine Restfiltration vorhanden ist)

- Chronische Niereninsuffizienz im prä-dialytischen Stadium mit Flüssigkeitsretention und Hochdruck
- Terminale Niereninsuffizienz: zur Aufrechterhaltung einer Restdiurese
- Nephrotisches Syndrom bei Patienten, die auf eine orale Dosis von 120 mg Furosemid/Tag nicht ansprechen (im Vordergrund steht hier die Therapie der Grunderkrankung)

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Ödeme und/oder Aszites infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber
Initialdosis 2–4 ml (entsprechend 20–40 mg Furosemid) i. v. Bei schwer mobilisierbaren Ödemen in entsprechenden Zeitabständen ggf. wiederholte Gabe dieser Dosis bis zum Eintritt der Diurese.

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

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

Ödeme infolge Verbrennungen

Die Tages- und/oder Einzeldosis kann zwischen 4 und 10 ml (entsprechend 40–100 mg Furosemid) liegen, in Ausnahmefällen bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 25 ml (entsprechend 250 mg Furosemid) betragen. Ein intravasaler Volumenmangel muss vor der Anwendung von *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung* ausgeglichen werden.

Lungenödem (z. B. bei akuter Herzinsuffizienz)

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

Bei ausbleibender Diureseseigerung Wiederholung nach 30–60 min, ggf. mit doppelter Dosis.

Als unterstützende Maßnahme bei Hirn-ödem

Die Tages- und/oder Einzeldosis kann zwischen 4 und 10 ml (entsprechend 40–100 mg Furosemid) liegen, in Ausnahmefällen bei eingeschränkter Nierenfunktion bis zu 25 ml (entsprechend 250 mg Furosemid) betragen.

Oligurie infolge einer Gestose

Strengste Indikationsstellung!
Ein intravasaler Volumenmangel muss vor der Anwendung von *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung* ausgeglichen werden.

Die Dosierung kann zwischen 1 und 10 ml (entsprechend 10–100 mg Furosemid) täglich liegen.

Ödeme und/oder Hypertonie bei Gestosen sind keine Indikation für *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung*!

Hypertensive Krise

2–4 ml (entsprechend 20–40 mg Furosemid) neben anderen therapeutischen Maßnahmen.

Anwendung bei Kindern

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

Art und Dauer der Anwendung

Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung wird in der Regel intravenös angewendet. In Ausnahmefällen, in denen weder eine orale noch eine intravenöse Gabe möglich ist, kann *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung* intramuskulär verabreicht werden, jedoch nicht in Akutsituationen (z. B. nicht beim Lungenödem) und nicht in höheren Dosen.

Bei intravenöser Anwendung soll *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung* langsam injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit von 0,4 ml (entsprechend 4 mg Furosemid) pro Minute darf nicht überschritten werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 5 mg/dl) sollte die Injektionsgeschwindigkeit 0,25 ml *Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung* pro Minute (entsprechend 2,5 mg Furosemid pro Minute) nicht überschreiten. In Fällen, in denen eine Dosishöherung auf 25 ml (entsprechend 250 mg Furosemid) erforderlich wird, ist diese Dosis über einen Perfusor zu applizieren. Bei Bedarf kann die Injektionslösung mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in der „Mischspritze“ injiziert werden.

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

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten mit Schock sind vor Beginn der Behandlung durch geeignete Maßnahmen die Hypovolämie und die Hypotonie zu beseitigen. Ebenso ist eine deutlich ausgeprägte Störung der Serumelektrolyte und des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu korrigieren. Führt eine Testdosis von 40 mg Fu-

rosemid, langsam intravenös injiziert, nicht zu einer vermehrten Flüssigkeitsausscheidung, so kann die Behandlung mit **Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung** begonnen werden. Mittels eines Perfusors können über den Tag pro Stunde 50–100 mg Furosemid appliziert werden. Die Tagesdosis richtet sich nach einer ausreichenden Diurese, wobei die Maximaldosis nicht höher als 1.500 mg Furosemid/Tag sein sollte.

Chronische Niereninsuffizienz im prä-dialytischen Stadium mit Flüssigkeitsretention und Hochdruck, nephrotisches Syndrom

Da die natriuretische Antwort von zahlreichen Variablen abhängt, z. B. Grad der Niereninsuffizienz, Natriumbilanz usw. und daher prinzipiell im Einzelfall nicht präzise vorhergesagt werden kann, sollte die korrekte Dosis am besten durch stufenweise Erhöhung der Dosis ermittelt werden. Wegen des raschen Wirkungseintritts kann die Dosis in halb-stündlichem bis stündlichem Abstand gesteigert werden. Die empfohlene Anfangsdosis sollte 0,1 mg/min als Infusion betragen. Da bei den chronisch niereninsuffizienten Patienten die Ausschwemmung langsam erfolgen sollte, ist die Dosis so zu wählen, dass der Patient in der Bilanz pro Tag etwa 1 kg Gewicht (140 mmol Na⁺) verliert.

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

Anwendung bei Kindern

Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren sollte **Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung** parenteral nur ausnahmsweise bei bedrohlichen Zuständen gegeben werden. Die mittlere Tagesdosis beträgt 0,5 mg Furosemid/kg Körpergewicht. Ausnahmsweise können bis zu 1 mg Furosemid/kg Körpergewicht i. v. verabreicht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung ist in der Regel über einen Perfusor zu applizieren. Die Infusionsgeschwindigkeit von 0,4 ml **Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung** pro min (entsprechend 4 mg Furosemid/min) darf nicht überschritten werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 5 mg/dl) sollte die Infusionsrate 0,25 ml **Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung** pro min (entsprechend 2,5 mg Furosemid/min) nicht überschreiten. Bei Bedarf kann die Infusionslösung mit isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Die Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln infundiert werden.

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

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Mischung mit isotonischer Natriumchloridlösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Mischung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Mischung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Furosemid wird nur dann intravenös gegeben, wenn eine orale Anwendung nicht möglich oder unwirksam (z. B. bei schlechter intestinaler Resorption) oder eine schnelle Wirkung erforderlich ist. Die parenterale Anwendung von **Furosemid-ratiopharm®** sollte, sobald es die Behandlung erlaubt, auf orale Gabe umgestellt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Furosemid-ratiopharm® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Furosemid, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile
- Nierenversagen mit Anurie
- Koma und Praecoma hepaticum
- schwerer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- stillenden Frauen

Zusätzlich darf **Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung** nicht angewendet werden bei:

- normaler Nierenleistung sowie eingeschränkter Nierenfunktion mit Glomerulumsfiltratwerten > 20 ml/min, da in diesen Fällen die Gefahr eines zu starken Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes besteht.

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung darf nicht zur Bolusinjektion verwendet werden. Es muss unter Kontrolle des Infusionsvolumens bzw. der Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden, um das Risiko versehentlicher Überdosierung zu verringern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)

- Gicht (regelmäßige Kontrolle der Harnsäure im Serum)
- Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose)
- Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom (vorsichtige Einstellung der Dosierung)
- Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung
- 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; Nierenfunktionskontrolle, Nierenultraschall)

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

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

Sonstige Hinweise:

Während einer Langzeittherapie mit **Furosemid-ratiopharm®** sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Bikarbonat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Eine besonders enge Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit einem hohen Risiko Elektrolytstörungen zu entwickeln oder im Falle eines stärkeren Flüssigkeitsverlustes (z. B. durch Erbrechen, Diarrhoe oder intensives Schwitzen). Hypovolämie oder Dehydratation sowie wesentliche Elektrolytstörungen oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt müssen korrigiert werden. Dies kann die zeitweilige Einstellung der Behandlung mit Furosemid erfordern.

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

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

Die Anwendung von **Furosemid-ratiopharm®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Furosemid-ratiopharm®** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung, Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung und Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid und Glukokortikoiden, Carbenoxolon

oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen. Lakritze wirkt in dieser Hinsicht wie Carbenoxolon.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin und Acetylsalicylsäure) können die Wirkung von Furosemid abschwächen. Bei Patienten, die unter Furosemid-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, oder bei Dehydratation kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Probenecid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die wie Furosemid in der Niere beträchtlich tubulär sezerniert werden, können die Wirkung von Furosemid abschwächen.

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

Da Sucralfat die Aufnahme von Furosemid vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt, sollten die beiden Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Furosemid-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsade de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z. B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III) und dem Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Die Toxizität hochdosierter Salizylate kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid verstärkt werden.

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

Die Ototoxizität von Aminoglykosiden (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid verstärkt werden. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Die gleichzeitige Anwendung der vorgenannten Arzneimittel sollte daher vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Furosemid ist mit der Möglichkeit eines Hörschadens zu rechnen. Wird bei einer Cisplatin-Behandlung 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.

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

Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel kann durch Furosemid verstärkt werden. Massive Blutdruckabfälle bis zum

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

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

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

Die Wirkung von Antidiabetika oder pressorischen Aminen (z. B. Epinephrin, Norepinephrin) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Furosemid abgeschwächt werden.

Sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Furosemid ist in der Schwangerschaft nur kurzfristig und unter besonders strenger Indikationsstellung anzuwenden, da Furosemid die Plazenta passiert.

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

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

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

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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie 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
Selten: Eosinophilie, Leukopenie
Sehr selten: hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)
Selten: fieberhafte Zustände, Entzündungen der Blutgefäße (Vaskulitis), Nierenentzündung (interstitielle Nephritis), schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen wie anaphylaktischer Schock (zur Behandlung siehe Abschnitt 4.9).

Endokrine Erkrankungen

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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig werden während einer Furosemid-Therapie als Folge der vermehrten Elektrolytausscheidung Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beobachtet. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium) angezeigt.

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

Infolge erhöhter renaler Natriumverluste kann es – insbesondere bei eingeschränkter Zufuhr von Natriumchlorid – zu einer Hypo-

natriämie mit entsprechender Symptomatik kommen. Häufig beobachtete Symptome eines Natriummangelzustandes sind Apathie, Wadenkrämpfe, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszustände.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischer Diarrhoe) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in neuromuskulärer (Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen), intestinaler (Erbrechen, Obstipation, Meteorismus), renaler (Polyurie, Polydipsie) und kardialer (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) Symptomatik äußern kann. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Erhöhte renale Kalziumverluste können zu einer Hypokalzämie führen. Diese kann in seltenen Fällen eine Tetanie auslösen.

Bei erhöhten renalen Magnesiumverlusten wurde als Folge einer Hypomagnesiämie in seltenen Fällen eine Tetanie oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste unter Behandlung mit **Furosemid-ratiopharm®** kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Häufig kommt es unter Therapie mit Furosemid zu einer Hyperurikämie. Diese kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

Unter **Furosemid-ratiopharm®** kann ein Anstieg des Cholesterins und der Triglyzeride im Serum auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Parästhesien

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Bedingt durch die Ototoxizität von **Furosemid-ratiopharm®** kommt es zu meist reversiblen Hörstörungen und/oder Ohrgeräuschen (Tinnitus aurium). 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) – zu rechnen.

Herzerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Akute Pankreatitis, intrahepatische Cholestase, Erhöhung der Lebertransaminasen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Juckreiz, Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. bullöse Exantheme, Urtikaria, Purpura, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Photosensibilität).

Selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unter **Furosemid-ratiopharm®** kann vorübergehend ein Anstieg des Kreatinins und Harnstoffs im Serum beobachtet werden.

Symptome einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie, Hydronephrose, Ureterstenose) können durch **Furosemid-ratiopharm®** auftreten bzw. verschlechtert werden. Es kann zur Harnsperrung (Harnverhaltung) mit Sekundärkomplikationen kommen.

Selten: interstitielle Nephritis

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Frühgeborenen, die mit **Furosemid-ratiopharm®** behandelt werden, kann sich eine Nephrolithiasis und/oder eine Nephrokalzinose 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

Furosemid-ratiopharm® Injektionslösung

Nach intramuskulärer Injektion können lokale Reaktionen wie Schmerzen auftreten.

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

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Wasser- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann zu Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) oder Alkalose führen. Bei stärkeren Flüssigkeitsverlusten kann es zu ausgeprägter Hypovolämie, Dehydratation, Kreislaufkollaps und Hämokonzentration mit Thromboseneigung kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten. Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose,

starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma u. a.) auf.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

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

Therapie bei Hypovolämie: Volumensubstitution

Therapie bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution

Therapie bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie

Sofortmaßnahmen bei anaphylaktischem Schock:

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stark wirksames Diuretikum
ATC-Code: C03CA01

Furosemid ist ein starkes, kurz und schnell wirkendes Schleifendiuretikum. Es hemmt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife über eine Blockierung der Na⁺/2Cl⁻/K⁺-Ionen-Carrier die Rückresorption dieser Ionen. Die fraktionelle Natriumausscheidung kann dabei bis zu 35 % des glomerulär filtrierten Natriums betragen. Als Folge der erhöhten Natriumausscheidung kommt es sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser zu einer verstärkten Harnausscheidung und zu einer Steigerung der distaltubulären K⁺-Sekretion. Ebenfalls erhöht ist die Ausscheidung der Ca²⁺- und Mg²⁺-Ionen. Neben den Verlusten an vorgenannten Elektrolyten kann es zu einer verminderten Harnsäureausscheidung und zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung metabolische Alkalose kommen.

Furosemid unterbricht den tubuloglomerulären 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 Natriumchlorausscheidung und einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vaso-konstriktorische Reize sowie infolge einer Blutvolumenabnahme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Plasmaproteinbindung von Furosemid beträgt ca. 95 %; sie kann bei Niereninsuffizienz um bis zu 10 % reduziert sein. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 l/kg KG (bei Neugeborenen 0,8 l/kg KG).

Furosemid wird in der Leber nur geringgradig (ca. 10 %) metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt zu $\frac{2}{3}$ Dritteln renal, zu $\frac{1}{3}$ über Galle und Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 1 Stunde; sie kann sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf bis zu 24 Stunden verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

5 Jahre

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

18 Monate

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Mischung mit isotonischer Natriumchloridlösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Packung mit 50 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Packung mit 5 Ampullen zu je 25 ml Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

234.00.01

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

36544.00.00

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

5941.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Furosemid-ratiopharm® 20 mg/2 ml Injektionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. April 1983

Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. Dezember 2002

Furosemid-ratiopharm® 40 mg/4 ml Injektionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juli 1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. Dezember 2002

Furosemid-ratiopharm® 250 mg/25 ml Infusionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. März 1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. Dezember 2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt