

1. LEGEMIDLETS NAVN

Furosemide Baxter 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder 10 mg furosemid.
2 ml steril injeksjonsvæske inneholder 20 mg furosemid.
5 ml steril injeksjonsvæske inneholder 50 mg furosemid.
Hjelpestoffer natrium 0,3 mmol per 2 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
En gjennomsiktig og fargeløs oppløsning, i alt vesentlig uten synlige partikler.
pH for oppløsningen er mellom 8,00 og 9,30.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Når rask diurese er nødvendig. Brukes i krisesituasjoner eller når oral behandling er utelukket. Indikasjoner omfatter

- *Ødem forårsaket av hjerte- eller leversykdommer*
- *Ødem forårsaket av nyresykdommer (ved nefrotisk syndrom, behandling av underliggende sykdom viktig)*
- *Lungeødem (for eksempel ved akutt hjertesvikt)*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: intravenøst eller intramuskulært

Generelt:

Parenteral administrasjon av furosemid er indisert når peroral administrasjon ikke er gjennomførbar eller ikke effektiv (for eksempel ved redusert tarmabsorpsjon) eller når rask effekt er nødvendig. For å oppnå optimal effekt og undertrykke motregulering er en kontinuerlig infusjon av furosemid generelt å foretrekke fremfor gjentatte bolusinjeksjoner.

Når det ikke er gjennomførbart med kontinuerlig furosemidinfusjon som oppfølgende behandling etter én eller flere akutte bolusdoser, er et oppfølgingsregime med lave doser gitt ved korte intervaller (ca. 4 timer) å foretrekke fremfor et regime med høyere bolusdoser med lengre intervaller.

Intravenøs furosemid må injiseres eller infunderes langsomt; en hastighet på 4 mg per minutt må ikke overskrides og må aldri gis sammen med andre legemidler i samme sprøyte.

Generelt bør furosemid administreres intravenøst. Intramuskulær administrasjon må begrenses til spesielle tilfeller når verken peroral eller intravenøs administrasjon er mulig. Det må gjøres oppmerksom på at intramuskulær injeksjon ikke egner seg for behandling av akutte tilstander slik som lungeødem.

Når det ikke finnes forhold som krever redusert dose (se nedenfor), er anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år, 20 til 40 mg furosemid (1 eller 2 ampuller) ved intravenøs (eller i spesielle tilfeller intramuskulært) administrasjon; maksimal dose varierer i henhold til den enkeltes respons.

Dersom det er nødvendig med høyere doser, bør de gis i økende trinn på 20 mg og ikke oftere enn annenhver time.

For voksne er anbefalt maksimal døgndose av furosemidadministrasjon 1500 mg. Vekttap forårsaket av forsterket diurese bør ikke overskride 1 kg/dag.

Barn og ungdom (opp til 18 år)

Intravenøs administrasjon av furosemid til barn og ungdom under 15 år anbefales kun i spesielle tilfeller.

Doseringen blir tilpasset kroppsvekten, og anbefalt dose er mellom 0,5 og 1 mg/kg kroppsvekt daglig opp til maksimalt samlet daglig dose på 20 mg.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 5 mg/dl) anbefales det at en infusjonshastighet på 2,5 mg furosemid per minutt ikke overskrides.

Eldre:

Anbefalt startdose er 20 mg/dag, gradvis økende til ønsket respons oppnås.

Spesielle doseringsanbefalinger:

For voksne er dosen basert på følgende forhold:

- Ødem assosiert med kronisk og akutt kongestiv hjertesvikt

Anbefalt startdose er 20 til 40 mg daglig. Denne dosen kan tilpasses pasientens respons etter behov. Dosen bør gis i to eller tre enkeltdoser per dag ved kronisk hjertesvikt og som en bolus ved akutt kongestiv hjertesvikt.

- Ødem assosiert med nyresykdom

Anbefalt startdose er 20 til 40 mg daglig. Denne dosen kan tilpasses responsen etter behov. Total daglig dose kan administreres som en enkeltdose eller som flere doser i løpet av dagen.

Dersom dette ikke gir optimal økning i væskeutskillelse, må furosemid administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon, med en startdose på 50 til 100 mg per time.

Før administrasjonen av furosemid starter, må hypovolemi, hypotensjon og syre-base- og elektrolytiske ubalanser korrigeres.

Hos dialysepasienter er vanlig vedlikeholdsdose fra 250 til 1500 mg daglig.

Hos pasienter med nefrotisk syndrom må doseringen fastsettes med forsiktighet på grunn av risikoen for høyere forekomst av bivirkninger.

- Ødem assosiert med leversykdom

Dersom intravenøs behandling er absolutt nødvendig, bør startdosen være mellom 20 og 40 mg. Denne dosen kan tilpasses responsen etter behov. Total daglig dose kan administreres som én enkeltdose eller i flere doser.

Furosemid kan brukes sammen med aldosteronantagonister i tilfeller hvor disse virkestoffene er utilstrekkelig i monoterapi. For å unngå komplikasjoner som ortostatisk intoleranse eller syre-base- og elektrolytiske ubalanser eller hepatisk encefalopati, må dosen justeres nøye for å oppnå et gradvis væsketap. Hos voksne kan dosen gi et daglig kroppsvekttap på ca. 0,5 kg.

- Lungeødem (ved akutt hjertesvikt)

Startdosen som skal administreres er 40 mg furosemid intravenøst. Dersom pasientens tilstand tilsier det, gis en ny injeksjon på 20 til 40 mg furosemid etter 30-60 minutter.

Furosemid bør brukes i tillegg til andre terapeutiske tiltak.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor furosemid eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene i Furosemide Baxter 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning .
- Pasienter med anuri eller nyresvikt med anuri som ikke responderer på furosemid
- Nyresvikt som følge av forgiftning av nefrotoksiske eller hepatotoksiske midler
- Nyresvikt assosiert med leverkoma
- Pasienter med alvorlig hypokalemi eller alvorlig hyponatremi
- Pasienter med hypovolemi (med eller uten hypotensjon) eller dehydrering
- Pasienter i pre-komatøs og komatøs tilstand assosiert med hepatisk encefalopati
- Pasienter med overfølsomhet mot sulfonamider (f.eks. sulfonyureapreparater eller antibiotika i sulfonamidgruppen) kan ha kryssfølsomhet overfor furosemid
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tett overvåking er nødvendig for:

- Pasienter med delvis obstruksjon av urinveiene (f.eks. prostatahypertrofi, hydronefrose, ureterostenose). Urinproduksjonen må sikres.
- Pasienter med hypotensjon eller som har økt risiko for uttalt blodtrykksfall (pasienter med koronararteriestenose eller cerebral arteriestenose)
- Pasienter med påvist eller latent diabetes mellitus eller variant av glykemi (nødvendig med regelmessig måling av blodglukosenivået)
- Pasienter med urinsyregikt og hyperurikemi (nødvendig med regelmessig måling av urinsyrenivået i serum)
- Pasienter med leversykdom eller hepatorenalt syndrom (nedsatt nyrefunksjon assosiert med alvorlig leversykdom)
- Hypoproteinemi (assosiert med nefrotisk syndrom, furosemids effekt kan bli redusert og ototoksisiteten kan bli styrket)
- Koadministrering med litiumsalter (nødvendig med måling av litiumnivået, se pkt. 4.5)
- Akutt porfyri (bruk av diuretika anses å være usikkert ved akutt porfyri; utvis forsiktighet)
- For kraftig diurese kan forårsake ortostatisk hypotensjon eller akutte hypotensive episoder.
- Når det er indisert, bør det treffes tiltak for å korrigere hypotensjon eller hypovolemi før behandlingen starter.

Forsiktig dosetitrering er nødvendig:

- Electrolyttvariasjoner (f.eks. hypokalemi, hyponatremi)
- Væskeendringer, dehydrering, redusert blodvolum med sirkulasjonskollaps og risiko for trombose og embolisme, særlig hos eldre, ved overdreven bruk
- Ototoksisitet (hvis administrert raskere enn 4 mg/ml) - andre ototoksiske forbindelser administrert samtidig kan øke denne risikoen, se pkt. 4.5
- Administrasjon av høye doser
- Administrasjon ved progressiv og alvorlig nyresykdom
- Administrasjon med sorbitol. Samtidig administrasjon av begge stoffer kan føre til økt dehydrering (sorbitol kan gi ytterligere væsketap ved å fremkalle diaré)
- Administrasjon ved Lupus Erythematosus
- Legemidler som forlenger QT-intervallet:

Premature spedbarn (mulig utvikling av nefrokalsinose/nefrolitiase; nyrefunksjonen må overvåkes og ultrasonografi av nyrene utføres). Hos premature spedbarn med pustevanskesyndrom (RDS - respiratory distress syndrome), kan diuretikabehandling med furosemid i de første leveukene øke risikoen for persisterende ductus arteriosus Botalli.

Det må utvises forsiktighet hos pasienter som er utsatt for elektrolyttmangel. Regelmessig overvåking av serumnatrium, kalium og kreatinin anbefales generelt under furosemidterapi; særlig tett overvåking er nødvendig hos pasienter med høy risiko for å utvikle elektrolyttubalanse eller ved signifikant ekstra væsketap (for eksempel på grunn av oppkast eller diaré). Hypovolemi eller dehydrering samt eventuell signifikant elektrolytt- og syre-base-ubalanse må korrigeres. Dette kan kreve midlertidig seponering av furosemid.

Hos pasienter som har høy risiko for kontrastutløst nefropati, anbefales ikke bruk av furosemid for diurese som del av forebyggende tiltak mot kontrastutløst nefropati.

Lysfølsomhet: Det er rapportert tilfeller av lysfølsomhetsreaksjoner. Dersom lysfølsomhetsreaksjoner forekommer under behandling, anbefales det å avslutte behandlingen. Dersom ny administrasjon vurderes nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder for sol eller kunstig UVA.

Idrettsutøvere:

Idrettsutøvere må gjøres oppmerksomme på at dette legemidlet inneholder et virkestoff som kan gi positivt resultat på dopingtester.

Dette legemidlet inneholder 0,6 mmol natrium per dose av 40 mg. Pasienter på kontrollert natriumdiett må ta hensyn til dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalte kombinasjoner

Litium:

Nivået på litiumutskillelsen kan bli redusert av furosemid, noe som gir økt kardiotoxisk virkning og litiumtoksisitet. Denne kombinasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen vurderes nødvendig, bør litiumnivået overvåkes nøye og litiumdoseringen justeres.

Ototoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, cisplatin):

Furosemid kan forsterke ototoksisiteten til visse legemidler, for eksempel cisplatin eller aminoglykosid-antibiotika slik som kanamycin, gentamicin og tobramycin, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden dette kan føre til irreversibel skade, må disse legemidlene kun brukes med furosemid hvis det er overbevisende medisinske grunner til det.

Kloralhydrat:

I isolerte tilfeller kan intravenøs administrasjon av furosemid i en 24-timersperiode før administrasjon av kloralhydrat forårsake flushing, hyperhidrose, engstelse, kvalme, økt blodtrykk og takykardi. Derfor anbefales ikke samtidig administrasjon av furosemid og kloralhydrat.

Kombinasjoner som krever forsiktighet:

Karbamazepin og aminoglutetimid:

Samtidig administrasjon av karbamazepin og aminoglutetimid kan øke risikoen for hyponatremi.

Andre antihypertensive midler:

Effektene av visse andre antihypertensive midler (diuretika og andre legemidler som senker blodtrykket) kan bli forsterket ved samtidig administrasjon av furosemid.

Hemmere av angiotensin som konverterer enzym (ACE) og Angiotensin II-reseptorantagonister:

Effektene av andre antihypertensive midler kan bli forsterket ved samtidig administrasjon av furosemid. Alvorlig blodtrykksfall med sjokk i ekstreme tilfeller og svekkelse av nyrefunksjonen (akutt nyresvikt i isolerte tilfeller) er blitt observert i kombinasjon med ACE-hemmere, når ACE-hemmeren ble administrert for første gang, eller for første gang ved høy dosering (første dosehypotensjon). Om mulig bør furosemidbehandling seponeres midlertidig (eller i det minste bør dosen reduseres) i tre dager før behandling med en ACE-hemmer eller initiering av en Angiotensin II-reseptorantagonist eller øking av dosen av en ACE-hemmer eller Angiotensin II-reseptorantagonister.

Pasienter som tar diuretika kan få uttalt hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon; nyresvekkelse kan også forekomme ved første kombinerte administrasjon, eller med den første administrasjon av høye doser av ACE-hemmer eller av en antagonist for angiotensin II-reseptoren.

Thiazider:

En synergetisk effekt av diurese oppstår som resultat av interaksjon mellom furosemid og thiazider.

Antidiabetiske midler:

En reduksjon i glukosetoleranse kan forekomme siden furosemid kan redusere disse legemiddeleffektene.

Metformin:

Blodnivåene av metformin kan bli økt av furosemid. Omvendt kan metformin redusere furosemidkonsentrasjonen. Risikoen er knyttet til økt forekomst av laktisk acidose ved eventuell funksjonelt nedsatt nyrefunksjon.

Hjerteglykosider (f.eks. digoksin) og andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet:

En reduksjon av kaliumnivåene kan øke digitalistoksisiteten; kaliumnivået bør derfor overvåkes.

Noen elektrolyttforstyrrelser kan øke toksisiteten til visse samtidig administrerte legemidler som kan gi forlenget QT-intervallet, (for eksempel klasse Ia-antiarytmika og klasse III-antiarytmika som amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid og kinoloner). Overvåking av kaliumnivået i plasma samt EKG anbefales.

Fibrater:

Blodnivåer av furosemid og av fibrinsyrederivater (for eksempel klofibrat og fenofibrat) kan bli økt ved samtidig administrasjon (særlig ved hypoalbuminemi). Økningen av denne effekten/toksisiteten bør overvåkes.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler og høye doser av salicylater: Ikke-steroidel antiinflammatoriske legemidler (inkludert coxiber) kan indusere akutt nyresvikt ved preeksisterende hypovolemi og redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten. Ved samtidig administrasjon med høye doser av salicylater kan predisponeringen for salicyltoksisitet økes på grunn av redusert nyreutskillelse eller modifisert nyrefunksjon.

Nefrotoksiske legemidler (f.eks. polymyksiner, aminoglykosider, cefalosporiner, organoplatiner, immunosuppressive midler, jodkontrastmidler, foscarnet, pentamidin):

Furosemid kan forsterke de nefrotoksiske effektene til nefrotoksiske legemidler

Nefrotoksisiteten til cisplatin kan forsterkes hvis furosemid ikke gis i lave doser (f.eks. 40 mg hos pasienter med normal nyrefunksjon) og med positiv væskebalanse, når brukt for å styrke diuresen under cisplatinbehandling.

Legemidler som gjennomgår signifikant renal tubulær utskillelse:

Probenecid, metotreksat og andre legemidler som i likhet med furosemid gjennomgår signifikant renal tubulær utskillelse, kan redusere effekten til furosemid. Omvendt kan furosemid redusere den renale eliminasjonen av disse produktene. Ved høydosebehandling (særlig med både furosemid og de andre legemidlene) kan dette medføre økte serumnivåer og økt risiko for bivirkninger på grunn av furosemid eller den konkomitante medisinske behandlingen.

Perifere adrenerge hemmere:

Effektene til disse legemidlene kan bli forsterket ved samtidig administrasjon av furosemid.

Fenobarbital og fenytoin:

Svekkelsen av effekten til furosemid kan forekomme etter samtidig administrasjon av disse legemidlene.

Tubokurarin, kurarinderivater og succinylkolin:

Den muskelavslappende effekten til disse legemidlene kan bli forsterket av furosemid.

Glukokortikoider, karbenoksolon, laksativer og lakris:

Koadministrasjon av furosemid med glukokortikoider, karbenoksolon, store mengder lakris eller langvarig bruk av laksativer kan øke kaliumtapet. Kaliumnivået bør overvåkes.

Teofyllin:

Effektene av teofyllin og av muskelavslappende midler av kuraretypen kan bli forsterket.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin)):

Samtidig bruk av furosemid kan svekke effekten av pressoraminer.

Andre interaksjoner:

Samtidig bruk av ciclosporin og furosemid er assosiert med økt risiko for giktarttritt.

4.6 Graviditet og amming

Bruk under graviditet

Furosemid bør ikke gis under graviditet med mindre det er overbevisende medisinske grunner til det. Furosemid krysser placentabarrieren og kan derfor forårsake diurese hos fosteret. Behandling under graviditet krever overvåking av fosterutviklingen.

Behandling av hypertensjon og ødem under graviditet er generelt ikke å anbefale fordi fysiologiske hypovolemi kan induseres og gi redusert placentaperfusjon.

Dersom furosemid er essensielt for behandlingen av hjerte- eller nyresvikt under graviditet, er det viktig å overvåke elektrolytter, hematokrit og fosterutviklingen nøye. Mulig forskyvning av bilirubin fra albuminbinding og dermed forhøyet risiko for nukleær ikterus ved hyperbilirubinemi blir vurdert for furosemid. Furosemid kan predisponere fosteret for hyperkalsiuri, nefrokalsinose og sekundær hyperparatyroidisme.

Furosemid oppnår 100 % av maternell serumkonsentrasjon i blodet i navlestrengen. Det er hittil ikke rapportert om misdannelser hos mennesker som kan assosieres med eksponering for furosemid. Det er imidlertid utilstrekkelig erfaring til å kunne konkludere med at det er en mulig skadelig effekt for embryoet/fosteret.

Bruk under amming

Furosemid går over i morsmelken og kan hemme ammingen. Kvinner må ikke amme dersom de får behandling med furosemid (se pkt. 4.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter reagerer individuelt på furosemid

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan leilighetsvis bli redusert på grunn av behandling med furosemid, særlig i starten av behandlingen, ved endring av medisinerings eller i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Evaluerings av bivirkninger er basert på følgende definisjon av hyppighet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$):

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Som ved bruk av andre diuretika kan visse bivirkninger forekomme, inkludert:

Undersøkelser

Sjeldne: nivåene av serumkolesterol og triglyserider kan stige under furosemidbehandling.

Hjertesykdommer

Særlig i den innledende fasen av behandlingen og hos eldre kan en svært intens diurese føre til redusert blodtrykk, som hvis uttalt kan gi symptomer som ortostatisk hypotensjon, akutt hypotensjon, følelse av trykk i hodet, svimmelhet, sirkulasjonskollaps, tromboflebitt eller plutselig død (ved i.m. eller i.v. administrasjon).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: trombocytopeni; trombocytopeni kan manifestere seg, særlig ved økt blødningstendens.

Sjeldne: eosinofili, leukopeni, benmargssuppresjon; ved forekomst av denne bivirkningen må behandlingen avbrytes.
Svært sjeldne: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytose.
Alvorlig væsketap kan føre til hemokonsentrasjon med en tendens til utvikling av tromboser, særlig hos eldre pasienter.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: parestesi, vertigo, svimmelhet, søvnighet, forvirring, følelse av trykk i hodet.

Øyesykdommer

Sjeldne: uklart syn; synsforstyrrelser med hypovolemisymptomer.

Sykdommer i øre og labyrint

Sjeldne: dysakusi og/eller syrigmus (tinnitus aurium) på grunn av furosemid er sjelden og vanligvis forbigående; insidensen er høyere ved rask intravenøs administrasjon, særlig hos pasienter med nyresvikt eller hypoproteinemi (f.eks. ved nefrotisk syndrom).

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: kvalme, brekninger, diaré, anoreksi, mageproblemer, forstoppelse, tørr munn

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: akutt pankreatitt, intrahepatisk kolestase, kolestasegulsott, hepatisk iskemi, økninger i hepatiske transaminaser.

Reaksjoner i nyrer og urinveier

Diuretika kan forverre eller avdekke symptomer på akutt urinretensjon (blæretømmingslidelser, prostatahyperplasi eller innsnevring av urinrøret), vaskulitt, glykosuri, forbigående økning av blodkreatinin- og ureanivåer.
Sjeldne: Interstitiell nefritt

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: alvorlige anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner slik som anafylaktisk sjokk (for behandling, se pkt. 4.9).

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritt, dermale og mukosale reaksjoner (for eksempel bulløs eksantem, utslett, urtikari, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, fotosensitivitet)
Sjeldne: vaskulitt, forverring eller aktivering av lupus erythematosus.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: benmuskelkramper, asteni, kronisk artritt.

Endokrine sykdommer

Furosemid kan svekke glukosetoleransen. Hos pasienter med diabetes mellitus kan dette føre til forringelse av den metabolske kontrollen, latent diabetes mellitus kan manifestere seg.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Hypokalemi, hyponatremi og metabolsk alkalose kan forekomme, særlig etter langvarig behandling eller ved administrasjon av høye doser. Regelmessig overvåking av serumelektrolytter (særlig kalium, natrium og kalsium) er derfor indisert.

Kaliumdepleksjon kan forekomme, særlig ved lite kalium i kostholdet. Særlig når forsyningen av kalium samtidig blir redusert og/eller ekstrarenale kaliumtap økes (f.eks. ved oppkast eller kronisk diaré) kan hypokalemi forekomme som resultat av økt renalt kaliumtap.

Underliggende sykdommer (f.eks. cirrhotisk sykdom eller hjertesvikt), samtidig medisiner (se pkt. 4.5) og ernæring kan predisponere for kaliummangel. I slike tilfeller er det viktig med tilstrekkelig overvåking og substitusjonsterapi.

Som resultat av økt renalt kaliumtap kan hyponatremi med korresponderende symptomer forekomme, særlig dersom forsyningen av natriumklorid er begrenset.

Økt renalt kaliumtap kan føre til hypokalsemi, noe som kan indusere tetani i sjeldne tilfeller.

Hos pasienter med økt renalt magnesiumtap er det observert tetani eller hjerterytmie i sjeldne tilfeller som følge av hypomagnesemi.

Urinsyrenivået kan øke, og giktanfall kan forekomme.

Metabolsk alkalose kan utvikles, eller preeksisterende metabolsk alkalose (for eksempel dekompensert hepatisk cirrhose) kan bli alvorligere med furosemid.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: febertilstander; etter i.m. injeksjon kan lokale reaksjoner som smerte forekomme.

Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Den lar fortsatt overvåking av nytte / risiko balansen i legemiddel. Helsepersonell blir bedt om å rapportere eventuelle mistenkte Bivirkningene via {sett inn informasjon om den aktuelle 'nasjonal rapportering system' - detaljer vil bli definert på nasjonalt nivå}.

4.9 Overdosering

Det kliniske bildet ved akutt eller kronisk overdosering avhenger primært av omfanget og konsekvensene av elektrolytt- og væsketap (f.eks. hypovolemi,

dehydrering, hemokonsentrasjon, hjertearrytmier - inkludert AV-blokkade og ventrikkelfibrillering) på grunn av kraftig diurese.

Symptomer:

Symptomer på disse forstyrrelsene omfatter alvorlig hypotensjon (som utvikler seg til sjokk), akutt nyresvikt, trombose, deliriske tilstander, slapp paralyse, apati og forvirring.

Behandling:

Ved første tegn på sjokk (hypotensjon, sudorese, kvalme, cyanose) bør injeksjonen avbrytes omgående. Plasser pasientens hode lavt og sørg for fri luftpassasje.

Væskeerstatning og korrigering av elektrolyttubalanse; overvåking av metabolske funksjoner og opprettholdelse av urinstrømmen.

Medisinsk behandling ved anafylaktisk sjokk: fortynn 1 ml av 1:1000 adrenalinløsning i 10 ml, og injiser langsomt 1 ml av løsningen (tilsvarende 0,1 mg adrenalin), kontroller puls og tensjon og overvåk eventuelle arrytmier. Adrenaladministrasjonen kan gjentas ved behov. Deretter injiseres glukokortikoid (for eksempel 250 mg metylprednisolon) intravenøst, gjentas ved behov.

Ovennevnte doseringer tilpasses barn i henhold til kroppsvekten.

Korriger hypovolemi med tilgjengelige midler, og kompletter med kunstig ventilasjon, oksygen og ved eventuelt anafylaktisk sjokk; antihistaminer.

Det er ingen kjent spesifikk motgift for furosemid. Dersom overdosering har skjedd under parenteral behandling, består behandlingen i prinsippet av oppfølging og støttebehandling. Hemodialyse påskynder ikke furosemideliminering.

5.1 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.2 Farmakodynamiske egenskaper

ATC-kode: CO3C A01

Furosemid er et kraftig diuretisk middel med rask virkning. Fra et farmakologisk synspunkt hemmer furosemid samtransportsystemet (reabsorpsjon) av følgende elektrolytter Na^+ , K^+ og 2Cl^- , lokalisert på den luminale cellemembranen på den ascenderende delen av Henles sløyfe. Furosemids effekt avhenger således av at legemidlet når det tubulære lumenet via en anionisk transportmekanisme. Den diuretiske effekten resulterer i hemming av natriumkloridreabsorpsjon i dette segmentet av Henles sløyfe. Som resultat kan fraksjonen av utskilt natrium stige til 35 % av natriumglomerulær filtrasjon. De sekundære effektene av økt natriumeliminering er: økt utskilling i urinveier og økt distal utskilling av kalium i den distale tube. Utskilling av kalsium og magnesiumsalter blir også økt.

Furosemid hemmer feedbackmekanismen i den tette makula og induserer doseavhengig stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Ved hjertesvikt induserer furosemid en akutt reduksjon av hjertets preload (gjennom forstørrelse av blodkarkapasiteten). Denne tidlige vaskulære effekten synes å medieres av prostaglandiner og forutsetter en adekvat nyrefunksjon med aktivisering av renin-angiotensinsystemet og en intakt syntese av prostaglandiner. På grunn av furosemids natriuretiske effekt reduseres den vaskulære reaktiviteten på katekolamin som økes hos hypertensive pasienter.

Den diuretiske effekten til furosemid etableres i løpet av 15 minutter ved intravenøs administrasjon.

En doseavhengig økning i diurese og natriurese ble funnet hos friske personer som fikk furosemid (doser på mellom 10 og 100 mg). Virkningstiden hos friske personer etter administrasjon av en intravenøs dose på 20 mg med furosemid er ca. 3 timer, og 3 til 6 timer når en peroral dose på 40 mg gis.

Hos syke pasienter kan forholdet mellom tubulær konsentrasjon av fritt furosemid og bundet furosemid (bestemt via urinutskillingshastigheten) og dets natriuretiske effekt omsettes til en sigmoid graf, med minimal effektiv utskillingshastighet på ca. 10 mikrogram per minutt. Følgelig er en kontinuerlig infusjon av furosemid mer effektiv enn gjentatte bolusinjeksjoner. Over en viss bolusadministrasjonsdose øker ikke legemiddeleffektene signifikant. Effekten til furosemid minker ved redusert tubulær utskilling eller ved intratubulær binding av legemidlet til albumin.

5.3 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Furosemids distribusjonsvolum er 0,1 til 1,2 liter per kg kroppsvekt.

Distribusjonsvolumet kan økes avhengig av ledsagende sykdom.

Proteinbinding (hovedsakelig til albumin) er høyere enn 98 %.

Eliminering

Furosemid blir hovedsakelig eliminert som ikke konjugert form, først og fremst gjennom utskilling i den proksimale tube. Etter intravenøs administrasjon blir 60-70 % av furosemid eliminert på denne måten. Den glukuroniske metabolitten til furosemid utgjør 10 til 20 % av de restituerte substansene i urinen. Restdosen elimineres i feces, sannsynlig etter utskilling fra galleblæren. Etter intravenøs administrasjon er halveringstiden for furosemid i plasma mellom 1 og 1,5 time. Furosemid utskilles i morsmelken. Det krysser placentabarrieren og overføres langsomt til fosteret. Furosemid oppnår lignende konsentrasjoner hos moren, fosteret og den nyfødte.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon er utskillingen av furosemid langsommere, og halveringstiden økes. Hos pasienter med terminal nyresykdom er gjennomsnittlig halveringstid 9,7 timer. Ved multiorgansvikt kan halveringstiden være mellom 20 og 24 timer.

Ved nefrotisk syndrom vil den lavere konsentrasjonen av plasmaproteiner føre til høyere konsentrasjoner av ubundet furosemid. På den annen side blir effekten til furosemid redusert hos disse pasientene på grunn av intratubulær albuminbinding og redusert tubulær utskilling.

Furosemid viser lav dialyse hos pasienter som gjennomgår hemodialyse, peritonealdialyse eller CAPD (Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis).

Nedsatt leverfunksjon

Ved nedsatt leverfunksjon blir halveringstiden for furosemid forlenget 30-90 %, hovedsakelig på grunn av høyere distribusjonsvolum. Utskilling via galleblæren kan reduseres (inntil 50 %). I denne pasientgruppen er det en bredere variabilitet for de farmakokinetiske parametrene.

Kongestiv hjertesvike, alvorlig hypertensjon, eldre

Utskilling av furosemid går langsommere på grunn av nedsatt nyrefunksjon hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, alvorlig hypertensjon eller hos eldre.

Premature spedbarn og nyfødte

Avhengig av nyrens modenhet kan utskillingen av furosemid være langsom. For barn med utilstrekkelig glukuronideringskapasitet er metabolismen av legemidlet også redusert. For nyfødte er halveringstiden generelt mindre enn 12 timer.

5.4 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I reproduksjonstoksikologiske studier ble det avdekket redusert antall differensierte glomeruli, skjelettanomalier i skapula, humerus og ribbein (indusert av hypokalemi) hos rottefostre, samt hydronefroze som oppsto i mus- og kaninfostre etter administrasjon av høye doser.

6.0. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid

Natriumklorid

Saltsyre

Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Furosemid bør ikke blandes med sterke syreoppløsninger (pH over 5,5), slik som løsninger som inneholder askorbinsyre, noradrenalin og adrenalin på grunn av risikoen for presipitering. Dette legemidlet bør ikke blandes med andre legemidler enn dem som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for ferdig legemiddel:

2 år

Etter første åpning: Preparatet bør brukes umiddelbart etter anbrudd.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet har vært vist i 24 timer ved 25 °C beskyttet mot lys kun med nøytral og svakt alkalisk løsning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk, og det bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 til 8 °C, hvis ikke fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ampullene oppbevares i den ytre kartongen for beskyttelse mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet produkt, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

2 ml eller 5 ml brune glassampuller (type I).

Pakningsstørrelser:

10 eller 25 x 2 ml ampuller eller

10 eller 25 x 5 ml ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Furosemide Baxter 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, kan blandes med nøytral og svakt alkalisk løsning med pH mellom 7 og 10, for eksempel 0,9 % natriumklorid og Ringers løsning.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav. Produkt som inneholder synlige partikler bør ikke brukes. Kun for engangsbruk, kasser eventuell gjenværende del av innholdet etter bruk.

Furosemide Baxter 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, bør ikke blandes med andre legemidler i injeksjonsflasken.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542CE Utrecht,

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 07-5406

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2009-10-14/21.01.2014

10. OPPDATERINGSDATO

25.02.2019