

1. LEGEMIDLETS NAVN

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg furosemid.

Hver ampulle med 2 ml oppløsning inneholder 20 mg furosemid.

Hver ampulle med 4 ml oppløsning inneholder 40 mg furosemid.

Hver ampulle med 5 ml oppløsning inneholder 50 mg furosemid.

Hver ampulle med 25 ml oppløsning inneholder 250 mg furosemid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: natrium.

Hver ml oppløsning inneholder 3,686 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (injeksjon/infusjon).

Klar, fargeløs eller neste fargeløs oppløsning, uten synlige partikler.

pH mellom 8,0 og 9,3.

Osmolalitet 260–310 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Furosemide Kalceks er indisert når adekvat diurese ikke oppnås med oral administrering av furosemid eller når oral bruk ikke er mulig:

- ødem og/eller ascites sekundært til hjerte- eller leversykdom
- ødem sekundært til nyresykdom
- lungeødem (f.eks. ved akutt hjertesvikt)
- hypertensiv krise (i tillegg til andre terapeutiske tiltak)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen skal fastsettes individuelt, hovedsakelig avhengig av hvor vellykket behandlingen er. Den laveste dosen som gir den ønskede effekten, skal alltid brukes.

Dosering

Voksne

Ødem og/eller ascites sekundært til hjerte- eller leversykdom

Innledende dose 2–4 ml (tilsvarende 20–40 mg furosemid) i.v. For ødem som er vanskelige å mobilisere kan denne dosen gjentas med passende mellomrom til diurese starter.

Ødem sekundært til nyresykdom

Innledende dose 2–4 ml (tilsvarende 20–40 mg furosemid) i.v. For ødem som er vanskelige å mobilisere kan denne dosen gjentas med passende mellomrom til diurese starter.

Ved nefrotisk syndrom må dosen fastsettes forsiktig på grunn av risikoen for økning i bivirkninger.

Lungeødem (f.eks. ved akutt hjertesvikt)

Brukes sammen med andre terapeutiske tiltak. Innledende dose 2–4 ml (tilsvarende 20–40 mg furosemid) i.v.

Hvis det fremdeles ikke er noen økning i diurese, gjenta etter 30-60 minutter, om nødvendig med dobbel dose.

Hypertensiv krise

Dosen er 2–4 ml (tilsvarende 20–40 mg furosemid) i tillegg til andre terapeutiske tiltak.

Hos voksne skal ikke den maksimale daglige dosen overskride 1 500 mg.

Pediatrisk populasjon

Spedbarn og barn under 15 år skal få furosemid via parenteral rute bare unntaksvis i truende situasjoner. Den gjennomsnittlige daglige dosen er 0,5 mg furosemid/kg kroppsvekt. Unntaksvis kan opptil 1 mg furosemid/kg kroppsvekt injiseres i.v.

Eldre

Den anbefalte innledende dosen er 20 mg daglig, som økes gradvis til ønsket respons er oppnådd.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med fremskreden nyresvikt (serumkreatinin > 442 mikromol/l [> 5 mg/dl]) skal ikke injeksjons-/infusjonshastigheten overskride 0,25 ml oppløsning per minutt (tilsvarende 2,5 mg furosemid per minutt).

Administrasjonsmåte

Intravenøs eller intramuskulær.

Som regel administreres Furosemide Kalceks intravenøst. I unntakstilfeller der verken oral eller intravenøs administrering er mulig, kan Furosemide Kalceks administreres intramuskulært, men ikke i akutte situasjoner (f.eks. ved lungeødem) og ikke i høyere doser.

Parenteral administrering av furosemid er bare indisert i tilfeller der oral administrering ikke er gjennomførbart eller ikke er effektivt (f.eks. hos pasienter med dårlig absorpsjon i tarmen) eller når det kreves en rask effekt.

For å oppnå optimal effekt og undertrykke motregulering skal en kontinuerlig infusjon med furosemid foretrekkes fremfor gjentatte injeksjoner.

Parenteral bruk av furosemid skal, så snart behandlingen tillater det, byttes til oral administrering.

Ved intravenøs bruk skal furosemid injiseres langsomt. Injeksjonshastigheten på 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning (tilsvarende 4 mg furosemid) per minutt må ikke overskrides. I tilfeller der det kreves en doseøkning til 25 ml (tilsvarende 250 mg furosemid), skal denne dosen administreres via en sprøytepumpe. Om nødvendig kan oppløsningen fortynnes (se pkt. 6.6).

Furosemide Kalceks må ikke gis med andre legemidler i en blandet i sprøyte.

Det må sikres at pH-en til bruksoppløsninger i det svakt alkaliske til nøytrale området (pH ikke lavere enn 7). Sure løsninger må ikke brukes, da virkestoffet kan utfelle.

Behandlingens varighet

Behandlingens varighet avhenger av sykdommens art og alvorlighetsgrad.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor furosemid, sulfonamider (mulig kryssallergi med furosemid) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nyresvikt med anuri som ikke responderer på behandling med furosemid.

- Nyresvikt på grunn av forgiftning av nefrotoksiske eller hepatotoksiske midler.
- Nyresvikt forbundet med leverkoma.
- Koma og hepatisk prekoma forbundet med hepatisk encefalopati.
- Alvorlig hypokalemi (se pkt. 4.8).
- Alvorlig hyponatremi.
- Hypovolemi eller dehydrering.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Særlig nøye overvåking kreves i følgende tilfeller:

- hypotensjon
- manifest eller latent diabetes mellitus (regelmessig glykemisk overvåking er nødvendig)
- urinsyregikt (regelmessig overvåking av urinsyre)
- urinobstruksjon (f.eks. ved hypertrofisk prostata, hydronefroze, ureterstenose)
- hypoproteinemi, f.eks. ved nefrotisk syndrom (nøye titrering av dosen)
- hepatorenalt syndrom (rask fremskridende nyresvikt kombinert med alvorlig leversykdom, f.eks. levercirrhose)
- pasienter som vil ha en særlig risiko ved en uventet, alvorlig hypotensiv episode, f.eks. pasienter med cerebrovaskulær iskemi eller koronar hjertesykdom
- premature spedbarn (risiko for å utvikle nefrokalsinose/nefrolitase, overvåking av nyrefunksjon, ultralyd av nyrer)

Hos premature spedbarn med respiratory distress-syndrom, kan diuretisk behandling med furosemid i de første leveukene øke risikoen for åpen ductus arteriosus.

Pasienter som får behandling med furosemid, kan oppleve symptomatisk hypotensjon med svimmelhet, besvimelse eller bevisstløshet. Dette gjelder særlig eldre, pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan gi hypotensjon, og pasienter med andre sykdommer som er forbundet med en risiko for hypotensjon.

Hos pasienter med urineringsykdommer (f.eks. ved hypertrofisk prostata) kan furosemid bare brukes hvis fri urinstrøm er sikret, ettersom en eventuell plutselig diurese kan føre til urinretensjon med overutvidelse av blæren.

Furosemid fører til økt utskillelse av natrium og klorid og dermed også av vann. Utskillelse av andre elektrolytter (særlig kalium, kalsium og magnesium) øker også. Ettersom forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen ofte observeres under behandling med furosemid som følge av økt utskillelse av elektrolytter, er regelmessig overvåking av serumelektrolytter indisert.

Særlig under langvarig behandling med Furosemide Kalceks skal serumelektrolytter (særlig kalium, natrium, kalsium), bikarbonat, kreatinin, urea og urinsyre, samt blodsukker, overvåkes regelmessig. Særlig tett tilsyn kreves hos pasienter med høy risiko for å utvikle elektrolyttforstyrrelser eller ved mer alvorlig væsketap (f.eks. på grunn av oppkast, diaré eller intens svetting). Hypovolemi eller dehydrering, samt markerte elektrolyttforstyrrelser eller syre-base-ubalanse, må korrigeres. Dette kan gjøre det nødvendig å seponere behandlingen med furosemid midlertidig.

Den mulige utviklingen av elektrolyttforstyrrelser påvirkes av underliggende sykdommer (f.eks. levercirrhose, hjertesvikt), samtidige legemidler (se pkt. 4.5) og kosthold.

Vekttapet forårsaket av økt urinutskillelse skal ikke overskride 1 kg/dag, uavhengig av graden av urinutskillelse.

Samtidig bruk med risperidon:

I placebokontrollerte studier med risperidon hos eldre pasienter med demens, som fikk samtidig behandling med furosemid og risperidon, ble det observert en høyere forekomst av dødelighet (7,3 %; gjennomsnittsalder 89 år, aldersområde 75 til 97 år) sammenlignet med pasienter som hadde fått risperidon alene (3,1 %; gjennomsnittsalder 84 år, aldersområde 70 til 96 år) eller furosemid alene

(4,1 %; gjennomsnittsalder 80 år, aldersområde 67 til 90 år). Samtidig bruk av risperidon med andre diuretika (hovedsakelig lavdose tiazid-diuretika) var ikke forbundet med noen lignende funn. Ingen patofysiologisk mekanisme kunne identifiseres for å forklare dette funnet, og ingen konsekvente mønster for dødsårsak ble etablert. Ikke desto mindre er forsiktighet indisert, og risikoene og nytten av denne kombinasjonen skal vurderes før det tas en avgjørelse om bruk. Uavhengig av behandling var dehydrering en generell risikofaktor for dødelighet, og skal derfor unngås hos eldre pasienter med demens (se pkt. 4.3).

Det er en potensiell risiko for forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,686 mg natrium per ml oppløsning. Dette tilsvarer 0,18 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Glukokortikoider, karbenoksolon, laksativer og lakris

Samtidig bruk av furosemid og glukokortikoider, karbenoksolon eller laksativer kan føre til økt kaliumtap med en risiko for utvikling av hypokalemi. I dette sammenhengen virker større mengder lakris på samme måte som karbenoksolon.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) og høydose salisylater

NSAID-er (f.eks. indometacin og acetylsalisylsyre) kan dempe effekten av furosemid. Hos pasienter som utvikler hypovolemi under furosemidbehandling eller som er dehydrerte, kan samtidig administrering av NSAID-er fremskynde akutt nyresvikt.

Toksiciteten til høydose salisylater kan potensières ved samtidig bruk av furosemid.

Legemidler som gjennomgår betydelig renal tubulær sekresjon

Probenecid, metotreksat og andre legemidler som, på samme måte som furosemid, gjennomgår betydelig renal tubulær sekresjon, kan redusere effekten av furosemid.

Motsatt kan furosemid redusere eliminering av probenecid og metotreksat i nyrene. Ved høydose behandling (særlig hvis dosen av både furosemid og det andre legemidlet er høy) kan dette føre til forhøyede serumnivåer og en større risiko for bivirkninger grunnet furosemid eller det samtidige legemidlet.

Fenytoin

Svekking av effekten av furosemid har vært beskrevet ved samtidig administrering av fenytoin.

Hjerteglykosider og legemidler som kan forårsake forlengelse av QT-intervallet

Ved samtidig behandling med hjerteglykosider må man huske på at myokardial følsomhet for hjerteglykosider vil øke hvis det utvikler seg hypokalemi og/eller hypomagnesemi under behandling med furosemid.

Det er en større risiko for ventrikulære arytmier (inkludert torsade de pointes) ved samtidig bruk av legemidler som kan forårsake langt QT-intervall-syndrom (f. eks. terfenadin, noen klasse I- og klasse III-antiarytmika) og ved elektrolyttforstyrrelser.

Nefrotoksiske legemidler

Furosemid kan potensières de skadelige effektene av nefrotoksiske legemidler (f.eks. antibiotika som aminoglykosider, cefalosporiner, polymyksiner).

Nyrefunksjonen kan svekkes hos pasienter som samtidig behandles med furosemid og høye doser av enkelte cefalosporiner.

Dersom man forsøker å oppnå tvungen diurese med furosemid under behandling med cisplatin, kan furosemid bare administreres i lavere doser (f.eks. 40 mg hos pasienter med normal nyrefunksjon) og hvis væskebalansen er positiv. Hvis ikke kan nefrotoksiciteten til cisplatin forsterkes.

Ototoksiske legemidler

Ototoksisiteten til aminoglykosider (f.eks. kanamycin, gentamicin, tobramycin) og andre ototoksiske legemidler kan forsterkes ved samtidig administrering av furosemid. Eventuelle hørselsproblemer som oppstår, kan være irreversible. Samtidig bruk av de ovennevnte legemidlene skal derfor unngås. Muligheten for hørselsskade må vurderes ved samtidig bruk av cisplatin og furosemid.

Litium

Samtidig administrering av furosemid og litium fører til at de kardio- og nefrotoksiske effektene av litium potensieres, på grunn av redusert litiumutskillelse. Derfor anbefales tett overvåking av litiumnivået i plasma hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Andre antihypertensiva

Hvis andre antihypertensiva, diuretika eller legemidler med et hypotensivt potensial administreres samtidig med furosemid, kan man forvente en relativt kraftig reduksjon i blodtrykket.

ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptor-antagonister

Alvorlige hypotensive episoder, eller til og med sjokk og forverring av nyrefunksjon (akutt nyresvikt i enkelte tilfeller) har vært observert, særlig når en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptor-antagonist har vært gitt for første gang, eller for første gang med høyere dose. Om mulig skal derfor furosemidbehandlingen seponeres midlertidig, eller, som et minimum, dosen reduseres i 3 dager før behandling med en ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptor-antagonist starter eller doseøkning.

Theofyllin og muskelavslappende midler av kurare-type

Effekten av theofyllin og muskelavslappende midler av kurare-type kan potensieres av furosemid.

Antidiabetika

Effekten av antidiabetika kan svekkes ved samtidig bruk av furosemid.

Sympatomimetika

Effekten av hypertensive sympatomimetika (f.eks. epinefrin, norepinefrin) kan svekkes ved samtidig bruk av furosemid.

Risperidon

Forsiktighet tilrådes hos pasienter som behandles med risperidon, og risikoene og nytten av en slik kombinasjon eller samtidig behandling med furosemid eller med andre potente diuretika skal vurderes før det tas en avgjørelse om å behandle (se pkt. 4.4 vedrørende økt dødelighet hos eldre pasienter med demens som samtidig får risperidon).

Levotyrosin

Høye doser med furosemid kan hemme bindingen av thyroidhormoner til transportproteiner. Dette kan føre til en innledende forbigående økning i frie thyroidhormoner, etterfulgt av en generell reduksjon i totale nivåer av thyroidhormoner. Nivåene av thyroidhormoner skal overvåkes.

Andre interaksjoner

Samtidig bruk av ciklosporin A og furosemid er forbundet med en økt risiko for urinsyregikt-artritt som følge av hyperurikemi forårsaket av furosemid og nedsatt urinsyreutskillelse forårsaket av ciklosporin.

Hos pasienter med høy risiko for nyreskade grunnet radiokontrastmidler, oppsto forverring av nyrefunksjonen oftere ved furosemidbehandling etter en radiokontrastundersøkelse enn hos risikopasienter som bare fikk intravenøs hydrering før kontrastundersøkelsen.

I isolerte tilfeller, etter intravenøs administrering av furosemid, kan følelser av varme, svette, rastløshet, kvalme, hypertensjon og takykardi oppstå innen 24 timer etter inntak av kloralhydrat. Samtidig bruk av furosemid og kloralhydrat skal derfor unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Furosemid skal bare brukes i korte perioder under graviditet, og kun etter en særlig grundig gjennomgang av indikasjonene for bruk, ettersom furosemid krysser placentabarrieren. Diuretika er ikke egnet for rutinemessig behandling av hypertensjon og ødem hos gravide, da de svekker placentaperfusjonen og dermed den intrauterine veksten.

Hvis det er nødvendig å administrere furosemid til gravide kvinner med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon, må elektrolytter og hematokritt, samt fostervekten, overvåkes tett. Flytting av bilirubin fra dets albuminbindende steder og dermed en økt risiko for kjerneikterus ved hyperbilirubinemi har vært diskutert for furosemid.

Furosemid krysser placenta og når 100 % av mors serumkonsentrasjon i navlestrengsblodet. Ingen misdannelser hos mennesker har vært rapportert så langt, noe som kan være forbundet med eksponering for furosemid. Det er imidlertid for begrenset erfaring til å kunne foreta en konkluderende evaluering av eventuelle skadelige effekter på fosteret. Føtal urinproduksjon kan stimuleres *in utero*. Ved behandling av premature spedbarn med furosemid har det vært observert at urolitiasis har oppstått.

Amming

Furosemid skilles ut i morsmelk hos mennesker og hemmer laktasjon. Kvinner må derfor ikke få behandling med furosemid hvis de ammer. Hvis ikke må ammingen avbrytes (se også pkt. 4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv når dette legemidlet brukes som forskrevet, kan det påvirke reaksjonsevnen i en slik grad at evnen til å kjøre bil, bruke maskiner eller utføre farlige oppgaver kan bli svekket. Dette gjelder særlig i begynnelsen av behandlingen, når dosen økes eller når man bytter legemidler, og i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

De følgende frekvensene brukes for å uttrykke bivirkningsfrekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

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

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Frekvensklassifiseringene for bivirkninger er basert på data fra litteratur og gjelder studier der totalt 1 387 pasienter ble behandlet med ulike doser med furosemid ved ulike indikasjoner.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: hemokonsentrasjon (hvis diuresen er for høy).

Mindre vanlig: trombocytopeni.

Sjeldne: eosinofili, leukopeni.

Svært sjeldne: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytose.

Tegn på agranulocytose kan inkludere feber med frysninger, endringer i slimhinner og sår hals.

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: allergiske mukokutane reaksjoner (se "Hud- og underhudssykdommer").

Sjeldne: alvorlige anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner som anafylaktisk sjokk (for behandling, se pkt. 4.9). Innledende tegn inkluderer hudreaksjoner som rødming eller urticaria, rastløshet, hodepine, svette, kvalme, cyanose.

Ikke kjent: forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer (se pkt. 4.4)

Svært vanlige: elektrolyttforstyrrelser (inkludert symptomatiske), dehydrering og hypovolemi (særlig hos eldre pasienter), økte triglycider i blodet.

Vanlige: hyponatremi og hypokloremi (særlig ved begrenset inntak av natriumklorid), hypokalemi (særlig ved samtidig reduksjon i kaliuminntak og/eller økt kaliumtap, f.eks. på grunn av oppkast eller kronisk diaré), økt kolesterol i blodet, økt urinsyre i blodet og oppblussing av urinsyregikt.

Vanlig observerte symptomer på hyponatremi er apati, kramper i leggen, anoreksi, asteni, døsighet, oppkast og forvirring.

Hypokalemi kan vise seg som nevromuskulære (muskelsvakhet, parestesi, parese), mage-tarm- (oppkast, konstipasjon, meteorisme), nyre- (polyuri, polydipsi) og hjertesymptomer (impulsdannelse og konduksjonsforstyrrelser). Alvorlige kaliumtap kan føre til paralytisk ileus eller nedsatt bevissthet eller til og med koma.

Mindre vanlige: nedsatt glukosetoleranse og hyperglykemi. Hos pasienter med manifest diabetes mellitus kan dette føre til en forverring av diabetesstatusen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest (se pkt. 4.4).

Ikke kjent: hypokalsemi, hypomagnesemi, metabolsk acidose, pseudo-Bartter-syndrom (forbundet med misbruk og/eller langvarig bruk av furosemid).

Hypokalsemi kan indusere tetani i sjeldne tilfeller.

Som følge av hypomagnesemi har det i sjeldne tilfeller vært observert tetani eller forekomst av hjerterytmeforstyrrelser.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hepatisk encefalopati hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Sjelden: parestesier.

Ikke kjent: svimmelhet, besvimelse og bevisstløshet, hodepine.

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlig: hørselsforstyrrelser, stort sett reversible, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hypoproteinemi (f.eks. i tilfeller med nefrotisk syndrom) og/eller hvis intravenøse injeksjoner går for raskt. Døvhets (noen ganger irreversibel).

Sjelden: tinnitus.

Karsykdommer

Svært vanlig (ved intravenøse infusjoner): hypotensjon inkludert ortostatisk syndrom (se pkt. 4.4).

Sjelden: vaskulitt.

Ikke kjent: trombose (særlig hos eldre pasienter).

Ved overdreven diurese kan det oppstå sirkulasjonsproblemer (inkludert sirkulasjonskollaps), særlig hos eldre pasienter og barn. Dette viser seg hovedsakelig som hodepine, svimmelhet, synsforstyrrelser, tørr munn og tørste, hypotensjon og ortostatisk dysregulering.

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlig: kvalme.

Sjelden: oppkast, diaré.

Svært sjelden: akutt pankreatitt.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: intrahepatisk kolestase, økte transaminaser.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, urticaria, utslett, bulløs dermatitt, erythema multiforme, pemfigoid, eksfoliativ dermatitt, purpura, fotosensitivitet.

Ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), lichenoid reaksjoner.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: tilfeller av rhabdomyolyse har vært rapportert, ofte i forbindelse med alvorlig hypokalemi (se pkt. 4.3).

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlig: økt kreatinin i blodet.

Vanlig: økt urinvolum.

Sjelden: tubulointerstitiell nefritt.

Ikke kjent: økt natrium i urinen, økt klorid i urinen, økt urea i urinen, symptomer på urinretensjon (f.eks. hos pasienter med hypertrofisk prostata, hydronefroze, ureterstenose) og også urinretensjon med sekundære komplikasjoner (se pkt. 4.4), nefrokalsinose og/eller nefrolitiasse hos premature spedbarn (se pkt. 4.4), nyresvikt (se pkt. 4.5).

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer

Ikke kjent: økt risiko for åpen ductus arteriosus når premature spedbarn behandles med furosemid i de første leveukene.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjelden: feber.

Ikke kjent: etter intramuskulær injeksjon, lokale reaksjoner som smerte.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

a) Symptomer på overdose

Det kliniske bildet ved akutt eller kronisk overdosering avhenger av mengden væske- og elektrolytttap. Overdosering kan føre til hypotensjon, ortostatisk dysregulering, elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi) eller alkalose. I mer alvorlige tilfeller av væskemangel kan det oppstå markert hypovolemi, dehydrering, sirkulasjonskollaps og hemokonsentrasjon med trombotisk tendens. Hvis væske- og elektrolytttapet skjer raskt, kan det oppstå deliriumtilstander. I sjeldne tilfeller kan det oppstå anafylaktisk sjokk (symptomer: svette, kvalme, cyanose, alvorlig hypotensiv episode, nedsatt bevissthet eller til og med koma).

b) Terapeutiske tiltak ved overdosering

Ved overdosering eller tegn på hypovolemi (hypotensjon, ortostatisk dysregulering) må behandling med Furosemide Kalceks seponeres umiddelbart.

I tillegg til overvåking av vitale parametere må følgende overvåkes gjentatte ganger, og unormalheter må korrigeres etter behov: væske- og elektrolyttbalanse, syre-base-balanse, blodglukose og urinstoffer.

Hos pasienter med urineringssykdommer (f.eks. ved hypertrofisk prostata) må fri urinstrøm sikres, ettersom en eventuell plutselig diurese kan føre til urinretensjon med overutvidelse av blæren.

Behandling for hypovolemi: volumerstatning.

Behandling for hypokalemi: kaliumerstatning.

Behandling for sirkulasjonskollaps: sjokkstilling, om nødvendig sjokkterapi.

Akuttiltak for anafylaktisk sjokk

Ved de første tegnene (f.eks. kutane reaksjoner som urticaria eller rødhet, rastløshet, hodepine, svette, kvalme, cyanose):

- Stopp injeksjonen/infusjonen, oppretthold venøs tilgang.
- I tillegg til standard akuttprosedyrer: Trendelenburgs stilling, opprettholdelse av åpne luftveier, administrering av oksygen.
- Om nødvendig må andre tiltak iverksettes, inkludert intensivtiltak etter behov (administrering av epinefrin, volumerstatninger, glukokortikoider osv.).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: sløyfediuretika, sulfonamider, vanlig, ATC-kode: C03CA01

Furosemid er et potent, korttids- og hurtigvirkende sløyfediuretikum. Ved å blokkere $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -ionbæreren hemmer det reabsorpsjon av disse ionene i den nedadgående grenen av Henle-sløyfen. Dermed kan utskillelse av fraksjonelt natrium bli så høy som 35 % av natriumet filtrert av karnøstene. Som et resultat av økt natriumutskillelse er det økt urinutskillelse og en økning i K^+ -utskillelse i de distale tubulene som en sekundær effekt av osmotisk bundet vann. Elimineringen av Ca^{2+} - og Mg^{2+} -ioner øker også. I tillegg til tap av de ovennevnte elektrolyttene kan det være redusert urinsyreutskillelse og forstyrrelser i syre-base-balansen som tenderer mot metabolsk alkalose.

Furosemid avbryter den tubuloglomerulære feedbacken i macula densa, og derfor svekkes ikke den saluretiske aktiviteten.

Furosemid fører til doseavhengig stimulering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Ved hjertesvikt fører furosemid til en akutt reduksjon i hjerte-preload på grunn av at de venøse kapasitanskarene utvides. Denne tidlige vaskulære effekten ser ut til å medieres av prostaglandiner, og er avhengig av tilstrekkelig nyrefunksjon med aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet og intakt prostaglandinsyntese.

Den hypotensive effekten av furosemid er resultatet av økt utskillelse av natriumklorid og redusert responsivitet i den glatte karmuskulaturen overfor vasokonstriktive stimuli, samt en reduksjon i blodvolum.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av furosemid kan virkningsdebut forventes innen 2 til 15 minutter.

Proteinbinding av furosemid i plasma er ca. 95 %; ved nedsatt nyrefunksjon kan den bli redusert med så mye som 10 %. Den relative volumdistribusjonen er 0,2 l/kg kroppsvekt (hos nyfødte 0,8 l/kg kroppsvekt).

Furosemid gjennomgår bare mindre hepatisk metabolisme (ca. 10 %) og utskilles hovedsakelig i uendret form. Eliminering skjer via nyrene (to tredjedeler) og galle og feces (en tredjedel). Hos pasienter med normal nyrefunksjon er elimineringshalveringstiden ca. 1 time, og kan forlenges til så mye som 24 timer ved terminal nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt oral toksisitet var lav hos alle testede arter. Studier av kronisk toksisitet hos rotter og hunder førte til endringer i nyrene (inkludert fibrose og forkalkning av nyrene).

Genetiske toksikologianalyser *in vitro* og *in vivo* viste ingen klinisk relevante indikasjoner på gentoksisk potensial for furosemid.

Langtidsstudier av rotter og mus viste ingen indikasjoner på tumorigent potensial.

I studier av reproduksjonstoksisitet etter administrering av høye doser oppsto et redusert antall differensierte unormalheter i glomeruli og skjelett i skulderblad, overarmsben og ribben (på grunn av hypokalemi) hos rottefoster, samt hydronefroser hos muse- og rottefoster.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Sure injeksjons- og infusjonsvæsker med markert bufferkapasitet i surt område må ikke blandes med Furosemide Kalceks. Slike blandinger endrer pH-nivået til innenfor surt område, og furosemid, som er lite oppløselig, skilles ut som en krystallinsk avsetning.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Silikonslanger er ikke egnet for administrering av legemidlet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første anbrudd: Etter første anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart.

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er dokumentert i 48 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C, beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre åpnings-/fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobisk kontaminasjon, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider i bruk og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml, 4 ml, 5 ml eller 25 ml oppløsning fylt i gule glassampuller type I med ett punktkutt.

Ampullene er merket med en fargering.

Ampullene er pakket i et fôr. Fôret legges i en eske.

Pakningsstørrelser:

5, 10, 25 eller 50 ampuller med 2 ml

5, 10, 25 eller 50 ampuller med 4 ml

5, 10, 25 eller 50 ampuller med 5 ml

1, 5, 10 eller 50 ampuller med 25 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter at ampullen er åpnet. Eventuelt ubrukt innhold skal kasseres etter bruk.

Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Legemidlet skal ikke brukes hvis det er synlige tegn på forringelse (f.eks. partikler eller misfarging).

Kan fortynnes med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-løsning
- Ringer laktat-løsning

Furosemid har vist seg å være kompatibel med sprøyter i polypropylen (PP) eller polykarbonat (PC), slanger i polyetylen (PE) eller polyvinylklorid (PVC), og poser i PE, PVC og etylvinylacetat (EVA) når det er fortynnet til konsentrasjoner 0,02 til 3 mg/ml med de ovennevnte injeksjonsvæskene, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tlf.: +371 67083320
e-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13749

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.05.2023