

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMIDLETS NAMN

Furosemid Accord 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 10 mg furosemid.

En ampull à 2 ml innehåller 20 mg furosemid (20 mg/2 ml).

En ampull à 4 ml innehåller 40 mg furosemid (40 mg/4 ml).

En ampull à 5 ml innehåller 50 mg furosemid (50 mg/5 ml).

En 25 ml injektionsflaska innehåller 250 mg furosemid (250 mg/25 ml).

Hjälpämnen:

2 ml steril lösning innehåller cirka 7 mg natrium.

4 ml steril lösning innehåller cirka 15 mg natrium.

5 ml steril lösning innehåller cirka 19 mg natrium.

25 ml steril lösning innehåller cirka 93 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller nästan färglös lösning (pH: 8,0 till 9,3).

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

När en snabb diures krävs. Används vid akutlägen eller när oral behandling är utesluten.

Indikationerna omfattar:

- Ödem och/eller ascites orsakat av hjärt- eller leversjukdomar
- Ödem orsakat av njursjukdom (vid nefrotiskt syndrom är behandling av den underliggande sjukdomen väsentlig)
- Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)
- Hypertensiv kris (som tillägg till annan behandling)

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringsväg: intravenös eller (i undantagsfall) intramuskulär injektion

Allmänt:

Parenteral administrering av furosemid är indicerad om oral administrering inte är möjlig eller inte effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller om snabb effekt krävs. För maximal effekt och för att hämma motreglering är en kontinuerlig furosemidinjektion i allmänhet att föredra framför upprepade bolusinjektioner.

Beakta aktuella kliniska riktlinjer om sådana finns.

Om kontinuerlig furosemidinjektion inte är möjligt för uppföljningsbehandling efter en eller flera akuta bolusdoser, är en uppföljningsbehandling med låga doser administrerade med korta intervaller (cirka 4 timmar) att föredra framför behandling med höga bolusdoser med långa intervaller. Behandlingen ska individualiseras till patientens svar för att erhålla maximalt terapeutiskt svar och för att fastställa lägsta dos som krävs för att bibehålla svaret.

Furosemid måste injiceras eller infunderas långsamt vid intravenös behandling; en hastighet på 4 mg per minut får inte överskridas. Furosemid ska aldrig ges i samma spruta som andra läkemedel.

Furosemid ska i allmänhet administreras intravenöst. Intramuskulär administrering måste begränsas till undantagsfall då varken oral eller intravenös administrering är möjlig. Observera att intramuskulär injektion inte är lämplig för behandling av akuta tillstånd som t.ex. lungödem.

Vuxna:

Vid avsaknad av tillstånd som kräver en reducerad dos (se nedan) är rekommenderad initial dos för vuxna och ungdomar över 15 år 20 mg till 40 mg furosemid med intravenös (eller i undantagsfall intramuskulär) administrering. Den maximala dosen varierar beroende på individuellt svar.

Om högre doser krävs ska de ges som ökningar i steg om 20 mg och inte ges oftare än varannan timme. Hos vuxna är den rekommenderade maximala dagliga dosen furosemid 1 500 mg.

När furosemid ges som infusion kan det administreras utspätt med en infusionspump med konstant hastighet, eller så kan lösningen spädas ytterligare med en kompatibel spädningsvätska, t.ex. natriumklorid eller Ringer lösning för injektion. I båda fallen ska infusionshastigheten aldrig överstiga 4 mg/minut.

Parenteral administrering av furosemid är indicerad om oral administrering inte är möjlig eller inte effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller om snabb effekt krävs. Om parenteral administrering används rekommenderas byte till oral administrering så snart som möjligt.

Barn och ungdomar (upp till 18 år):

Erfarenheten hos barn och ungdomar är begränsad. Intravenös administrering av furosemid till barn och ungdomar under 15 år rekommenderas bara i undantagsfall.

Dosen ska anpassas till kroppsvikten och det rekommenderade doseringsintervallet är mellan 0,5 och 1 mg/kg kroppsvikt dagligen upp till en maximal dygnsdos på 20 mg.

Byte till oral behandling ska ske så snart som möjligt.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 5 mg/dl) bör en infusionshastighet på 2,5 mg furosemid per minut inte överskridas.

Äldre:

Den rekommenderade initiala dosen är 20 mg/dag, som ökas successivt tills önskat behandlingssvar har uppnåtts.

Särskilda doseringsrekommendationer:

Doseringsrekommendation hos vuxna baseras på följande sjukdomstillstånd: Ödem associerat med kronisk och akut hjärtsvikt

Den rekommenderade initiala dosen är 20 till 40 mg dagligen. Dosen kan vid behov anpassas utifrån patientens behandlingssvar. Dosen ska ges som två eller tre individuella doser per dag vid kronisk hjärtsvikt och som en bolusdos vid akut hjärtsvikt.

Ödem associerat med njursjukdom

Den rekommenderade initiala dosen är 20 till 40 mg dagligen. Dosen kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret. Den totala dygnsdosen kan administreras som en singeldos eller som flera doser under dagen.

Om detta inte leder till en optimal ökning av vätskeutsöndringen, måste furosemid administreras som en kontinuerlig intravenös infusion, med en initial hastighet på 50 mg till 100 mg per timme.

Innan administreringen av furosemid påbörjas måste hypovolemi, hypotoni samt syra-bas- och elektrolytrubbningar korrigeras.

Hos patienter som står på dialys är den vanliga underhållsdosen 250 mg till 1 500 mg dagligen.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom måste dosen fastställas med försiktighet, eftersom den finns en risk för en högre incidens av biverkningar.

Ödem associerat med leversjukdom

När intravenös behandling är ett absolut krav, ska den initiala dosen vara mellan 20 mg och 40 mg. Dosen kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret. Den totala dygnsdosen kan administreras som en singeldos eller som flera doser.

Furosemid kan användas i kombination med aldosteronantagonister vid fall då dessa preparat inte är tillräckliga som monoterapi. För att undvika komplikationer som ortostatisk intolerans, syra-bas- och elektrolytrubbningar eller leverencefalopati måste dosen justeras noggrant för att uppnå en gradvis vätskeförlust. Dosen kan hos vuxna leda till en daglig viktförlust på cirka 0,5 kg.

Vid ascites med ödem ska viktminskning till följd av ökad diures inte överstiga 1 kg/dag.

Lungödem (vid akut hjärtsvikt)

Den initiala dos som ska administreras är 40 mg furosemid intravenöst. Om patientens tillstånd kräver det ges en ny injektion med 20 till 40 mg furosemid efter 30 till 60 minuter.

Furosemid ska användas som tillägg till andra behandlingsåtgärder.

Hypertensiv kris (som tillägg till annan behandling)

Den rekommenderade initiala dosen vid hypertensiv kris är 20 till 40 mg administrerat som bolusdos med intravenös injektion. Denna dos kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen "furosemid" eller mot något hjälpämne
- Patienter med anuri eller njursvikt med oligoanuri som inte svarar på furosemid
- Njursvikt som en följd av förgiftning av nefrotoxiska eller hepatotoxiska medel
- Njursvikt associerad med leverkoma
- Patienter med svår hypokalemi eller svår hyponatremi
- Patienter med hypovolemi (med eller utan hypotoni) eller uttorkning
- Patienter med prekomatöst eller komatöst tillstånd associerat med leverencefalopati
- Patienter med överkänslighet mot sulfonamider (t.ex. sulfonyurea eller antibiotika i sulfonamidgruppen) kan visa korsreaktivitet mot furosemid
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann övervakning krävs av:

- Patienter med partiell obstruktion av urinflödet (t.ex. prostatahypertrofi, hydronefros, uretostenos). Urinutsöndring måste säkerställas
- Patienter med hypotoni eller som löper ökad risk av kraftigt blodtrycksfall (patienter med koronar artärstenos eller cerebral artärstenos)
- Patienter med manifest eller latent diabetes mellitus eller variation av glykemi (regelbundna kontroller av blodsockernivåerna krävs)
- Patienter med gikt eller hyperurikemi (regelbundna kontroller av urinsyranivåerna krävs)
- Patienter med leversjukdom eller hepatorenalt syndrom (nedsatt njurfunktion associerad med svår leversjukdom)

- Hypoproteinemi (associerad med nefrotiskt syndrom; effekten av furosemid kan vara nedsatt och dess ototoxicitet förhöjd)
- Samtidig administrering med litium (kontroll av litiumnivåerna krävs, se avsnitt 4.5)
- Akut porfyri (användning av diuretika anses inte vara säker vid akut porfyri och försiktighet ska iakttas)
- Vid ascites med ödem ska viktninskning till följd av ökad diures inte överstiga 1 kg/dag.
- Allt för kraftig diures kan orsaka ortostatisk hypotoni eller akuta hypotensiva episoder.
- NSAID-preparat kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och andra diuretika. Användning av NSAID-preparat med diuretika kan öka risken för nefrotoxicitet.
- Om indikerat ska åtgärder vidtas för att korrigera hypotoni eller hypovolemi innan behandling påbörjas.

Försiktighet i samband med dositering krävs vid:

- Elektrolytvariationer (t.ex. hypokalemi, hyponatremi). Kaliumtillskott och/eller koståtgärder kan krävas för att kontrollera eller förhindra hypokalemi
- Vätskevariationer, uttorkning, minskad blodvolym med cirkulationskollaps och eventuell trombos och emboli, särskilt hos äldre, vid omfattande användning
- Ototoxicitet (vid administrering som överstiger 4 mg/min – andra ototoxiska ämnen administrerade samtidigt kan öka den här risken) se avsnitt 4.5
- Administrering av höga doser
- Administrering vid progressiv och svår njursjukdom
- Administrering med sorbitol. Samtidig administrering av båda ämnena kan leda till ökad uttorkning (sorbitol kan orsaka ytterligare vätskeförlust genom att inducera diarré)
- Administrering vid lupus erythematosus
- Läkemedel som förlänger QT-intervall

Symtomatisk hypotoni som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan uppkomma hos patienter som behandlas med furosemid, särskilt äldre, patienter som står på andra läkemedel som kan orsaka hypotoni och patienter med andra medicinska tillstånd som löper risk för hypotoni.

För tidigt födda barn (eventuell utveckling av nefrokalcinos/nefrolitiasis; njurfunktionen måste kontrolleras och ultraljudsundersökning av njurarna utföras). Hos för tidigt födda barn med andnödssyndrom kan diuretikabehandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för persisterande ductus arteriosus Botalli.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med benägenhet för elektrolytbrist.

Regelbundna kontroller av natrium, kalium och kreatinin i serum rekommenderas i allmänhet under behandling med furosemid; särskilt noggranna kontroller krävs hos patienter som löper stor risk att utveckla elektrolytrubbningar eller signifikant vätskeförlust (t.ex. på grund av kräkningar eller diarré).

Hypovolemi eller uttorkning samt signifikanta elektrolyt- och syra-basrubbningar måste korrigeras. Detta kan kräva att behandlingen med furosemid tillfälligt avbryts.

Hos patienter som löper stor risk för kontrastmedelsnefropati bör furosemid inte användas för diures som en del av de förebyggande åtgärderna mot kontrastmedelsinducerad nefropati.

Samtidig användning med risperidon

I placebokontrollerade prövningar med risperidon hos äldre patienter med demens observerades en högre mortalitetsincidens hos patienter som behandlades med furosemid plus risperidon (7,3 %, medelålder 89 år, intervall 75-97 år) än hos patienter behandlade med enbart risperidon (3,1 %, medelålder 84 år, intervall 70-96 år) eller furosemid ensamt (4,1 %, medelålder 80 år, intervall 67-90 år). Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (i huvudsak tiaziddiuretika i låg dos) har inte associerats med liknande fynd.

Man har inte funnit någon patofysiologisk mekanism som kan förklara dessa resultat och inget konsekvent mönster för dödsorsaken har observerats. Försiktighet ska ändå iaktas och risker och nytta

med denna kombination eller med samtidig behandling med andra potenta diuretika ska övervägas före behandlingsbeslutet. Man såg ingen ökad mortalitetsincidens hos patienter som tog andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var uttorkning en allmän riskfaktor för mortalitet och bör således undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats. Om ljusöverkänslighetsreaktion uppstår under behandling bör behandlingen avbrytas. Om återinsättning bedöms vara nödvändig bör man skydda de områden som exponeras för sol eller artificiell UVA-bestrålning.

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning (2 ml, 4 ml och 5 ml ampull)

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning (25 ml injektionsflaska)

Detta läkemedel innehåller cirka 93 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium:

Nivåer av litiumutsöndring kan vara nedsatta av furosemid och leda till ökad kardiotoxisk effekt och litiumtoxicitet. Denna kombination rekommenderas således inte (se avsnitt 4.4). Om denna kombination bedöms vara nödvändigt ska litiumnivåerna kontrolleras noggrant och litiumdosen justeras.

Risperidon:

Försiktighet ska iaktas och nytta och risker av kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller med andra potenta diuretika ska övervägas innan beslut fattas om behandling. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet avseende ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får risperidon.

Kombinationer som kräver försiktighet

Ototoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, cisplatin):

Furosemid kan öka ototoxicitet av vissa läkemedel, t.ex. cisplatin eller aminoglykosidantibiotika som kanamycin, gentamicin och tobramycin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom detta kan leda till irreversibel skada får dessa läkemedel bara användas med furosemid om det finns tvingande medicinska skäl.

Kloralhydrat:

I enstaka fall kan intravenös administrering av furosemid under en 24-timmarsperiod före administrering av kloralhydrat leda till rodnad, hyperhidros, ångest, illamående, ökat blodtryck och takykardi. Samtidig administrering av furosemid och kloralhydrat rekommenderas således inte.

Karbamazepin och aminoglutetimid:

Samtidig administrering av karbamazepin eller aminoglutetimid kan öka risken för hyponatremi.

Andra blodtryckssänkande medel:

Effekten av vissa andra blodtryckssänkande medel (diuretika och andra läkemedel som sänker blodtrycket) kan förstärkas av samtidig administrering av furosemid.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister:

Effekten av andra blodtryckssänkande medel kan förstärkas av samtidig administrering av furosemid. Kraftigt blodtrycksfall med chock i extremfall och försämring av njurfunktionen (i enstaka fall akut njursvikt) har observerats, i kombination med ACE-hämmare, när ACE-hämmare administrerades för första gången eller för första gången vid höga doser (första-dos-hypotoni). Om möjligt ska behandlingen med furosemid tillfälligt avbrytas (eller dosen minskas) under tre dagar innan behandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist sätts eller dosen av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist ökas.

Patienter som tar diuretika kan drabbas av förstärkt hypotoni och försämrad njurfunktion; nedsatt njurfunktion kan också uppkomma under den första samtidiga administreringen, eller vid den första administreringen av höga doser av ACE-hämmare eller av angiotensin II-receptorantagonist.

Tiazider:

En synergetisk effekt av diures uppstår som en följd av interaktion mellan furosemid och tiazider.

Antidiabetika:

En minskad glukostolerans kan uppstå eftersom furosemid kan minska dessa läkemedels effekt.

Metformin:

Blodnivåerna av metformin kan öka av furosemid. På motsatt sätt kan metformin minska furosemidkoncentrationen. Risken är kopplad till en ökad förekomst av mjölksyraacidosis vid funktionell njursvikt.

Hjärtglykosider (t.ex. digoxin) och andra läkemedel som kan leda till förlängning av QT-intervallet:

En minskning av kaliumnivåerna kan öka digitalistoxicitet. Av detta skäl ska kaliumnivåerna kontrolleras.

Vissa elektrolyttrubbningar kan öka toxiciteten av vissa läkemedel som administreras samtidigt som kan leda till förlängning av QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass Ia och klass III som amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid och kinoloner). Kontroll av kaliumnivåerna i plasma och EKG-undersökning rekommenderas.

Fibrater:

Blodnivåerna av furosemid och fibratderivat (t.ex. klofibrat och fenofibrat) kan vara förhöjda under samtidig administrering (särskilt vid hypoalbuminemi). Ökningen av dess effekt/toxicitet ska kontrolleras.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel och höga doser av salicylater:

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive coxiber) kan inducera akut njursvikt vid befintlig hypovolemi och minska dessa diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekt. Vid samtidig administrering av höga doser av salicylater kan predispositionen för salicylattoxicitet vara förhöjd på grund av nedsatt renal utsöndring eller en modifierad njurfunktion.

Nefrotoxiska läkemedel (t.ex. polymyxiner, aminoglykosider, cefalosporiner, organoplatin, immunsuppressiva medel, jodkontrastmedel, foskarnet, pentamidin):

Furosemid kan öka de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel.

Antibiotika som cefalosporiner kan leda till att nedsatt njurfunktion utvecklas hos patienter som får behandling med furosemid och höga doser av vissa cefalosporiner.

Det finns en risk för cytotoxiska effekter om cisplatin och furosemid administreras samtidigt.

Dessutom kan nefrotoxiciteten av cisplatin vara förhöjd om furosemid inte ges i låga doser (t.ex. 40 mg till patienter med normal njurfunktion) och med positiv vätskebalans, när det används för att åstadkomma forcerad diures under behandling med cisplatin.

Läkemedel som genomgår signifikant renal tubulär utsöndring:

Probencid, metotrexat och andra läkemedel som liksom furosemid genomgår signifikant renal tubulär utsöndring kan minska effekten av furosemid. Omvänt kan furosemid minska renal eliminering av dessa läkemedel. Vid högdosbehandling (särskilt med både furosemid och andra läkemedel) kan detta leda till ökade serumnivåer och en ökad risk för biverkningar på grund av furosemid eller det samtidiga läkemedlet.

Perifera adrenerga hämmare:

Effekterna av dessa preparat kan vara förstärkta vid samtidig administrering av furosemid.

Fenobarbital och fenytoin:

Nedsatt effekt av furosemid kan uppstå efter samtidig administrering av dessa läkemedel.

Tubokurarin, kurarinderivat och succinylkolin:

De muskelavslappnande effekterna av dessa medel kan vara förhöjda eller förlängda av furosemid.

Glukokortikoider, karbenoxolon, amfotericin B, penicillin G, ACTH, laxerande medel och lakrits: Samtidig administrering av furosemid med glukokortikoider, karbenoxolon, stora mängder lakrits eller långvarig användning av laxerande medel kan öka kaliumförlusten. Tillsammans med glukokortikoider ska hypokalemi beaktas och en försämring av densamma ska beaktas vid överanvändning av laxerande medel. Eftersom detta kan leda till irreversibel skada ska denna kombination bara användas om det finns tvingande medicinska skäl.

Kaliumnivåerna ska kontrolleras.

Sukralfat:

Samtidig administrering av sukralfat och furosemid kan minska de natriuretiska och blodtryckssänkande effekterna av furosemid. Patienter som får båda dessa läkemedel ska observeras noggrant för att fastställa om den önskade diuretiska och/eller blodtryckssänkanden effekten av furosemid uppnås. Intag av furosemid och sukralfat ska ske med minst två timmars mellanrum.

Orala antikoagulantia:

Furosemid ökar effekterna av orala antikoagulantia.

Teofyllin:

Effekterna av teofyllin och muskelavslappnande av kuraretyp kan vara förhöjd.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin, noradrenalin):

Samtidig användning av furosemid kan förstärka effekterna av pressoraminer.

Levotyroxin:

Höga doser av furosemid kan hämma bindning av sköldkörtelhormoner till bärarproteiner och därmed leda till en initial övergående ökning av fria sköldkörtelhormoner, följt av en generell minskning av totala sköldkörtelhormonnivåer. Sköldkörtelhormonnivåer ska övervakas.

Andra interaktioner:

Samtidig användning av ciklosporin och furosemid associeras med en ökad risk för giktartrit.

Svår diures kan uppkomma om metolazon administreras samtidigt.

4.6 Graviditet och amning

Användning under graviditet

Furosemid ska inte ges under graviditet om det inte finns tvingande medicinska skäl. Furosemid passerar placentabariären och kan således orsaka diures hos fostret. Behandling under graviditet kräver kontroll av fostertillväxt.

Behandling av graviditetshypertoni och ödem rekommenderas i allmänhet inte eftersom fysiologisk hypovolemi kan induceras, vilket leder till minskad placentaperfusion.

Om användning av furosemid är nödvändig för behandling av hjärt- eller njursvikt under graviditet är noggrann kontroll av elektrolyter, hematokrit och fostertillväxt nödvändig. Möjlig förskjutning av bilirubin från albuminbindning och således förhöjd risk för nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi diskuteras för furosemid. Furosemid kan predisponera fostret för hyperkalciuri, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyroidism.

Furosemid når 100 % av den maternella serumkoncentrationen i navelsträngsblod. Inga missbildningar hos människa som kan vara associerade med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Erfarenheten är dock begränsad för att göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret.

Användning under amning:

Furosemid utsöndras i bröstmjölken och kan hämma laktation. Kvinnor får inte amma om de behandlas med furosemid (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Furosemid har liten eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna svarar individuellt på furosemid.

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan tillfälligt vara nedsatt på grund av behandling med furosemid, speciellt i början av behandlingen, vid läkemedelsändring eller i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Bedömningen av biverkningar är baserad på följande frekvenser:

Mycket vanliga ($>1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: hemokoncentration.

Mindre vanliga: trombocytopeni; trombocytopeni kan bli manifest, speciellt vid ökad blödningstendens.

Sällsynta: eosinofili, leukopeni.

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.

Immunsystemet

Sällsynta: svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner.

Ingen känd frekvens: försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: elektrolytstörningar (inklusive symtomatisk) dehydrering och hypovolemi, särskilt hos äldre patienter. Ökning av kreatinin och triglycerider i blodet.

Vanliga: hyponatremi, hypokloremi, hypokalemi, ökning av kolesterol i blodet. Ökning av urinsyra i blodet och giktattacker, ökad urinvolymer.

Mindre vanliga: nedsatt glukostolerans.

Ingen känd frekvens: hypokalcemi, hypomagnesemi, ökning av urea i blodet, metabol alkalos, pseudo-Bartters syndrom.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: hepatisk encefalopati hos patienter med hepatocellulär insufficiens (se avsnitt 4.3).

Sällsynta: parestesi.

Ingen känd frekvens: svindel, svimning och medvetlöshet (orsakad av symtomatisk hypotoni), huvudvärk.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: hörselstörningar. Fall av dövhet, ibland irreversibel, har rapporterats efter oral eller intravenös administrering av furosemid (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: tinnitus.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: illamående.

Sällsynta: kräkningar, diarré.

Mycket sällsynta: akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: kolestas, förhöjda levertransaminaser.

Blodkärl

Mycket vanliga: hypotoni inklusive ortostatisk hypotoni.

Sällsynta: vaskulit.

Ingen känd frekvens: trombos.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, bullös dermatit, utslag, urtikaria, hudblödning, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativ dermatit, ljusöverkänslighetsreaktion

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), likenoida reaktioner.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: fall av rabdomyolys har rapporterats, ofta i samband med svår hypokalemi (se avsnitt 4.3).

Njur- och urinvägsstörningar

Vanliga: ökad urinvolymer.

Sällsynta: tubulointerstitiell nefrit.

Ingen känd frekvens: ökning av natrium i urin, ökning av klorid i urin, urinretention (hos patienter med partiell obstruktion av urinavflödet) (se avsnitt 4.4), nefrokalcinos/nefrolitiasis hos för tidigt födda barn (se avsnitt 4.4), njursvikt (se avsnitt 4.5).

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens: ökad risk för persisterande öppetstående ductus arteriosus när furosemid administreras till för tidigt födda barn under de första levnadsveckorna (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: feber

Ingen känd frekvens: efter intramuskulär injektion kan lokala reaktioner som smärta uppstå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via adress nedan:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror primärt på omfattningen och följderna av elektrolyt- och vätskeförlust (t.ex. hypovolemi, uttorkning, hemokonzentrering, hjärtarytmier inklusive AV-block och kammarflimmer) på grund av omfattande diures.

Symtom:

Symtom på dessa störningar inkluderar svår hypotoni (progredierande till chock), akut njursvikt, trombos, deliriosa tillstånd, förlamning, apati och förvirring.

Behandling:

Vid de första tecknen på chock (hypotoni, sidos, illamående, cyanos) ska injektionen omedelbart avbrytas, patientens huvud placeras nedåt och fri andning upprätthållas.

Vätskesättning och korrigering av elektrolytrubbningar; kontroll av metabola funktioner och bibehållande av urinflöde.

Korriger hypovolemi med tillgängliga metoder och komplettera med konstgjord andning, syrgas och vid anafylaktisk chock med antihistaminer.

Det finns ingen specifik antidot mot furosemid. Om överdosering inträffat under parenteral behandling består behandlingen i princip av uppföljning och understödjande behandling. Hemodialys påskyndar inte elimineringen av furosemid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, sulfonamider, enkla

ATC-kod: C03C A01

Furosemid är ett kraftigt diuretikapreparat med snabb effekt. Farmakologiskt hämmar furosemid co-transportsystemet (reabsorption) av följande elektrolyter Na^+ , K^+ och 2Cl^- , lokaliserade på det luminala cellmembranet på den uppstigande delen av Henles slynga. Furosemids effekt är således beroende av att läkemedlet når tubulära lumen genom en anjon transportmekanism. Den diuretiska effekten leder till en hämning av reabsorptionen av natriumklorid i detta segment av Henles slynga. Som en följd av detta kan fraktionen av utsöndrat natrium uppgå till 35 % av natriums glomerulära filtration. De sekundära effekterna av ökad eliminering av natrium är: ökad urinutsöndring och ökad distal utsöndring av kalium i det distala röret. Utsöndring av kalium- och magnesiumsalter ökar också.

Furosemid hämmar feedbackmekanismen i macula densa och inducerar dosberoende stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Vid hjärtsvikt inducerar furosemid en akut minskning av hjärtats förbelastning (genom ökningen av blodkärlens kapacitet). Denna tidiga kärleffekt tycks medieras av prostaglandiner och antar en adekvat njurfunktion med aktivering av renin-angiotensinsystemet och en intakt syntes av prostaglandiner. På grund av dess natriuretiska effekt minskar furosemid kärlaktiviteten till katekolamin som är förhöjd hos hypertensiva patienter.

Den diuretiska effekten av furosemid ses inom 15 minuter efter en intravenös administrering.

En dosberoende ökning av diures och natriures sågs hos friska personer som fick furosemid (doser mellan 10 och 100 mg). Effektens varaktighet hos friska frivilliga efter administrering av en intravenös dos à 20 mg furosemid är cirka 3 timmar och 3 till 6 timmar när en oral dos à 40 mg administreras.

Hos sjuka patienter överförs förhållande mellan tubulär koncentration av fritt furosemid och bundet furosemid (fastställt genom urinutsöndringshastigheten) och dess natriuretiska effekt i en sigmoid grafik, med en minsta effektiv utsöndringshastighet på cirka 10 mikrogram per minut. Som en följd av detta är kontinuerlig infusion av furosemid effektivare än upprepade bolusinjektioner. Över en viss bolusdos ökar inte läkemedelseffekterna signifikant. Effekten av furosemid är nedsatt vid minskad tubulär utsöndring eller vid intratubulär bindning av läkemedlet till albumin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Furosemids distributionsvolym är 0,1 till 1,2 liter per kg kroppsvikt. Distributionsvolymen kan vara förhöjd beroende på den samtidiga sjukdomen.

Proteinbindning (i huvudsak albumin) är högre än 98 %

Eliminering

Furosemid elimineras i huvudsak som den icke-konjugerade formen, främst genom utsöndring i det proximala röret. Efter intravenös administrering elimineras 60 % till 70 % av furosemid på detta sätt. Furosemids glukuronmetabolit utgör 10 % till 20 % av den substans som återfinns i urin. Kvarvarande dos elimineras i feces, troligen efter biliär utsöndring. Efter intravenös administrering är plasmahalveringstiden för furosemid mellan 1 och 1,5 timmar.

Furosemid utsöndras i bröstmjolk. Det passerar placentabariären och överförs sakta till fostret.

Furosemid uppnår liknande koncentrationer hos modern, fostret och det nyfödda barnet.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen av furosemid långsammare och dess halveringstid förhöjd. Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är den genomsnittliga halveringenstiden 9,7 timmar. Vid omfattande multiorgansvikt kan halveringstiden vara mellan 20 och 24 timmar.

Vid nefrotiskt syndrom leder den lägre koncentrationen av plasmaproteiner till högre koncentrationer av obundet furosemid. Å andra sidan är effekten av furosemid reducerad hos dessa patienter som en följd av intratubulär albuminbindning och nedsatt tubulär utsöndring.

Furosemid uppvisar låg dialys hos patienter som genomgår hemodialys, peritoneal dialys eller CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys).

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion ökar furosemids halveringstid från 30 % till 90 %, främst på grund av den högre distributionsvolymen. Biliär eliminering kan vara nedsatt (upp till 50 %). Hos den här patientgruppen finns en större variabilitet av de farmakokinetiska parametrarna.

Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre

Elimineringen av furosemid är långsammare på grund av nedsatt njurfunktion hos patienter med hjärtsvikt, svår hypertoni eller hos äldre.

För tidigt födda barn och nyfödda

Beroende på njurarnas mognad kan elimineringen av furosemid vara långsam. Hos barn med nedsatt kapacitet till glukuronidering är metabolismen av läkemedlet också nedsatt. Hos fullgångna nyfödda är halveringstiden generellt mindre än 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kroniska toxicitetsstudier på råtta och hund ledde till renala förändringar (bland annat fibrös degeneration och renal kalcifiering). Furosemid hade ingen gentoxisk eller karcinogen potential. I reproduktionsstudier sågs ett minskat antal differentierade glomeruli, skelettmissbildningar av skapula, humerus och revben (inducerat av hypokalemi) hos fetala råttor samt hydronefros som uppstod hos fetala möss och kaniner efter administrering av höga doser. Resultatet av en studie på mus och en av de tre studierna på kanin visade en ökad incidens och svårighetsgrad av hydronefros (distension av njurbäcken och, i vissa fall, av uretärer) hos foster från behandlade moderdjur jämfört med dem i kontrollgruppen.

För tidigt födda kaniner som fick furosemid hade en högre incidens av intraventrikulär blödning än saltbehandlade kullar, eventuellt på grund av furosemidinducerad intrakraniell hypotoni.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Furosemid kan fälla i lösning i vätskor med lågt pH. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad (2 ml, 4 ml och 5 ml ampull): 3 år
Öppnad (25 ml injektionsflaska): 2 år

Efter det första öppnandet: Efter öppnandet bör produkten användas omedelbart.

Efter spädning: Kemisk och fysisk stabilitet för spädd lösning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C. Ljuskänsligt.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara ampullerna/injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

Förvaring av spädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 mg i 2 ml: bärnstensfärgad ampull med två vita ringar och en vit OPC-prick innehållande 2 ml lösning.

40 mg i 4 ml: bärnstensfärgad 5 ml ampull med vit brytring och ett blått band innehållande 4 ml lösning.

50 mg i 5 ml: bärnstensfärgad 5 ml ampull med vit brytring och ett vitt band innehållande 5 ml lösning.

250 mg i 25 ml: bärnstensfärgad injektionsflaska av typ I-glas med en klorobutylgummipropp och

aluminiumförsegling och ett rött snäpplock innehållande 25 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

5,10 x 2 ml ampuller

1, 5, 10 x 4 ml ampuller

5,10 x 5 ml ampuller

1, 5, 10 x 25 ml injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Furosemid injektions-/infusionsvätska spädd till 1 mg/ml är kompatibel med 0,9 % natriumklorid och med natriumlaktatlösning för infusion i 24 timmar. Spädning ska ske under aseptiska förhållanden.

Inspektera innehållet visuellt med avseende på partiklar eller missfärgningar före administrering. Lösningen ska bara användas om den är klar och fri från partiklar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Endast för engångsbruk, kasta kvarvarande innehåll efter användning.

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska inte blandas med andra läkemedel i injektionsflaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-10-29/2020-07-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-31