

11. november 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Furosemid "Accord", injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
29573

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Furosemid "Accord"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 1 ml opløsning indeholder 10 mg furosemid.
Hver 2 ml ampul indeholder 20 mg furosemid (20 mg/2 ml).
Hver 4 ml ampul indeholder 40 mg furosemid (40mg/4ml).
Hver 5 ml ampul indeholder 50 mg furosemid (50mg/5ml).
Hver 25 ml hætteglas indeholder 250 mg furosemid (250mg/25ml).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 ml steril opløsning indeholder ca. 7 mg natrium.
Hver 4 ml steril opløsning indeholder ca. 15 mg natrium.
Hver 5 ml steril opløsning indeholder ca. 19 mg natrium.
Hver 25 ml steril opløsning indeholder ca. 93 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller næsten farveløs opløsning (pH: 8,0 til 9,3).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fremkaldelse af forceret diurese. Anvendes i nødstilfælde, eller når peroral behandling er udelukket.

Indikationer omfatter:

- Ødem og/eller ascites forårsaget af hjerte- eller leversygdomme
- Ødem forårsaget af nyresygdomme (i tilfælde af nefrotisk syndrom er behandling af den underliggende sygdom afgørende)
- Lungeødem (fx. i tilfælde af akut hjertesvigt)
- Hypertensiv krise (i tillæg til andre terapeutiske foranstaltninger)

4.2 Dosering og administration

Administrationsvej

Intravenøs eller (i særlige tilfælde) intramuskulær.

Generelt

Den parenterale administration af furosemid er indiceret i tilfælde, hvor peroral administration ikke er mulig eller ikke effektiv (fx. i tilfælde af nedsat intestinal absorption), eller når en hurtig virkning er påkrævet. For at opnå optimal effekt og undertrykke modregulation er en kontinuerlig furosemid-infusion generelt at foretrække frem for gentagne bolusinjektioner.

Gældende kliniske retningslinjer bør overvejes, hvor de er tilgængelige.

Hvor kontinuerlig furosemid-infusion ikke er muligt til opfølgende behandling efter en eller flere akutte bolusdoser, foretrækkes et opfølgende regime med lave doser givet med korte intervaller (ca. 4 timer) frem for et regime med højere bolusdoser over længere intervaller.

Behandling bør individualiseres i henhold til patientens respons for at opnå maksimal terapeutisk respons og for at bestemme den minimale dosis, der er nødvendig for at opretholde dette respons.

Intravenøs furosemid skal injiceres eller infunderes langsomt; en hastighed på 4 mg pr. minut må ikke overskrides, og det bør aldrig gives sammen med andre lægemidler i samme sprøjte.

Generelt bør Furosemid "Accord" administreres intravenøst. Intramuskulær administration skal begrænses til særlige tilfælde, hvor hverken peroral eller intravenøs administration er mulig. Det skal bemærkes, at intramuskulær injektion er ikke egnet til behandling af akutte tilstande, såsom lungeødem.

Voksne

I mangel af tilstande, der kræver en reduceret dosis (se nedenfor) er den anbefalede indledende dosis, til voksne og unge over 15 år, på 20 mg til 40 mg furosemid ved intravenøs (eller i særlige tilfælde intramuskulær) administration. Den maksimale dosis varierer alt efter individuel respons.

Hvis der er behov for større doser, bør de gives med en stigning på 20 mg og ikke indgives oftere end hver anden time.

Hos voksne er den anbefalede maksimale daglige dosis furosemidadministration på 1500 mg.

Når det indgives som en infusion, kan Furosemid "Accord" administreres ufortyndet ved brug af en infusionspumpe med konstant hastighed, eller opløsningen kan yderligere

fortyndes med en forligelig væske, såsom natriumchloridinjektion B.P. eller Ringeropløsning til injektion. I begge tilfælde bør infusionshastigheden ikke overstige 4 mg/minut.

Den parenterale administration af furosemid er indiceret i tilfælde, hvor peroral administration ikke er mulig eller ikke effektiv (fx. i tilfælde af nedsat intestinal absorption), eller når en hurtig virkning er påkrævet. I tilfælde hvor der anvendes parenteral indgivelse, anbefales det, at skifte til peroral indgivelse så hurtigt som det er muligt.

Børn og unge (op til 18 år)

Der er begrænset erfaring hos børn og unge. Intravenøs administration af furosemid til børn og unge under 15 år anbefales kun i særlige tilfælde.

Doseringen vil blive tilpasset legemsvægt og den anbefalede dosis varierer fra 0,5 til 1 mg/kg legemsvægt dagligt op til en maksimal samlet daglig dosis på 20 mg.

Der bør ske et skift til peroral behandling så hurtigt som muligt.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 5 mg/dl) anbefales det, at en infusionshastighed på 2,5 mg furosemid pr. minut ikke overskrides.

Ældre

Den anbefalede startdosis er 20 mg/dag, stigende gradvist indtil der opnås den ønskede respons.

Særlige dosisanbefalinger

Hos voksne er dosis baseret på følgende betingelser:

- Ødem forbundet til kronisk og akut kongestiv hjertesvigt

Den anbefalede startdosis er 20 til 40 mg dagligt. Denne dosis kan tilpasses patientens respons efter behov. Dosis bør gives i to eller tre individuelle doser pr. dag ved kronisk kongestiv hjerterinsufficiens og som en bolus for akut kongestiv hjertesvigt.

- Ødem associeret med nyresygdom

Den anbefalede startdosis er 20 til 40 mg dagligt. Denne dosis kan tilpasses respons efter behov. Den samlede daglige dosis kan indgives som en enkelt dosis eller som flere doser i løbet af dagen.

Hvis dette ikke fører til en optimal stigning i væskeudskillelse, skal furosemid administreres i kontinuerlig intravenøs infusion, med en initial hastighed på 50 mg til 100 mg pr. time.

Inden påbegyndelse af administrationen af furosemid skal hypovolæmi, hypotension og syre-base og elektrolytiske ubalancer korrigeres.

I dialyserede patienter varierer den sædvanlige vedligeholdelsesdosis fra 250 mg til 1500 mg dagligt.

Hos patienter med nefrotisk syndrom skal dosis bestemmes med forsigtighed på grund af risikoen for en højere forekomst af bivirkninger.

- Ødem associeret med leversygdom

Når intravenøs behandling er absolut nødvendigt, bør den initiale dosis variere fra 20 mg til 40 mg. Denne dosis kan tilpasses respons efter behov. Den samlede daglige dosis kan indgives som en enkelt dosis eller som flere doser.

Furosemid kan anvendes i kombination med aldosteronantagonister i tilfælde, hvor disse midler ikke er tilstrækkelige i monoterapi. For at undgå komplikationer såsom ortostatisk intolerance eller syre-base og elektrolytiske ubalancer eller hepatisk encephalopati skal dosis justeres omhyggeligt for at opnå et gradvis væsketab. Dosis kan frembringe et dagligt vægttab på ca. 0,5 kg hos voksne.

I tilfælde af ascites med ødem bør vægttab induceret af forøget diurese ikke overstige 1 kg/dag.

- Lungeødem (ved akut hjertesvigt)

Initialdosis til indgivelse er 40 mg furosemid ved intravenøs anvendelse. Hvis det patientens tilstand kræver det, gives endnu en injektion på 20 til 40 mg furosemid efter 30 - 60 minutter.

Furosemid bør anvendes som supplement til andre terapeutiske foranstaltninger.

- Hypertensiv krise (i tillæg til andre terapeutiske foranstaltninger)

Den anbefalede initialdosis ved hypertensiv krise er 20 mg til 40 mg administreret i bolus ved intravenøs injektion. Denne dosis kan tilpasses respons efter behov.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Patienter med anuri eller nyresvigt med oligoanuria, der ikke reagerer på furosemid
- Nyresvigt som følge af forgiftning med nefrotoksiske eller hepatotoksiske stoffer
- Nyresvigt i forbindelse med hepatisk koma
- Patienter med svær hypokaliæmi eller svær hyponatriæmi
- Patienter med hypovolæmi (med eller uden hypotension) eller dehydrering
- Patienter i prækomatøse eller komatøse tilstande, der er forbundet med hepatisk encephalopati
- Patienter med overfølsomhed over for sulfonamider (fx. Sulfonyureas eller antibiotika af sulfonamidgruppen) kan udvise krydsallergi over for furosemid
- Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Omhyggelig kontrol er påkrævet i tilfælde af:

- Patienter med partiel obstruktion af urinvejene (fx. prostatahypertrofi, hydronefrose, ureterostenosis). Diuresen må sikres opretholdt.
- Patienter med hypotension eller med øget risiko for udtalt blodtryksfald (patienter med stenoser i koronararterierne eller hjernens forsyningskar)
- Patienter med manifest eller latent diabetes mellitus eller variation af glykæmi (regelmæssig kontrol af blodsukkeret er påkrævet)
- Patienter med gigt og hyperurikæmi (regelmæssig overvågning af urinsyre-niveauer i serum er påkrævet)
- Patienter med leversygdom eller hepatorenalt syndrom (nedsat nyrefunktion associeret til svær leversygdom)
- Hypoproteinæmi (forbundet til nefrotisk syndrom, furosemids virkning kan reduceres, og dets ototoksicitet øges)
- Samtidig administration med lithiumsalte (overvågning af lithium-niveauer er påkrævet, se pkt. 4.5)
- Akut porfyri (brugen af diuretika anses for at være usikker ved akut porfyri og der bør udvises forsigtighed)
- I tilfælde af ascites med ødem bør vægttab induceret af forøget diurese ikke overstige 1 kg/dag

- For kraftig diurese kan forårsage ortostatisk hypotension eller akutte hypotensive episoder.
- NSAID'er kan modvirke den diuretiske virkning af furosemid og andre diuretika. Anvendelse af NSAID'er med diuretika kan øge risikoen for nefrotoksicitet.
- Hvor det angives, skal der tages skridt til at korrigere hypotension eller hypovolæmi, før behandling påbegyndes.

Forsigtig dosistitrering er påkrævet:

- Elektrolytvariationer (fx. hypokaliæmi, hyponatriæmi). Kaliumtilskud og/eller kostforanstaltninger kan være nødvendige for at kontrollere eller undgå hypokaliæmi
- Væskevariationer, dehydrering, reduktion i blodvolumen med kredsløbskollaps og mulighed for trombose og emboli, navnlig hos ældre, ved overdreven anvendelse
- Ototoksicitet (hvis det administreres hurtigere end 4 mg/min) - andre ototoksiske forbindelser administreret samtidigt kan øge denne risiko, se pkt. 4.5
- Administration af høje doser
- Administration ved progressiv og alvorlig nyresygdom
- Administration med sorbitol. Samtidig administration af begge stoffer kan føre til øget dehydrering (sorbitol kan medføre yderligere væsketab ved at inducere diarré)
- Administration ved lupus erythematosus
- Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Symptomatisk hypotension, der fører til svimmelhed, besvimelse eller tab af bevidsthed, kan forekomme hos patienter, der behandles med furosemid, især hos de ældre, patienter på andre medikamenter, som kan forårsage hypotension og patienter med andre medicinske tilstande, hvor der er risiko for hypotension.

Præmature spædbørn (mulig udvikling af nefrocalcinose/nyresten. Nyrefunktionen skal overvåges, og der skal foretages ultralydsscanning af nyrerne). Hos præmature spædbørn med respiratory distress syndrome kan vanddrivende behandling med furosemid i de første uger øge risikoen for vedvarende ductus arteriosus Botalli.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risiko for elektrolytmangel.

Det anbefales sædvanligvis at foretage en regelmæssig overvågning af serumnatrium, kalium og kreatinin under furosemidbehandling. Der kræves især nøje monitorering af patienter med høj risiko for at udvikle elektrolytforstyrrelser eller i tilfælde af signifikant, yderligere væsketab. (Fx. på grund af opkastning eller diarré).

Hypovolæmi eller dehydrering samt alle udtalte elektrolytforstyrrelser eller syre-base-forstyrrelser skal korrigeres. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at seponere furosemid midlertidigt.

Hos patienter, der har høj risiko for røntgenkontrastinduceret nefropati, anbefales furosemid ikke til brug for diurese som en del af de forebyggende foranstaltninger mod røntgenkontrastinduceret nefropati.

Samtidig brug af risperidon

I placebokontrollerede forsøg med risperidon hos ældre patienter med demens blev der set en højere forekomst af mortalitet hos de patienter, der blev behandlet med furosemid og risperidon (7,3 %; gennemsnitlig alder 89 år; aldersområde 75-97 år), end hos de patienter, der blev behandlet med risperidon alene (3,1 %; gennemsnitlig alder 84 år; aldersområde 70-96 år) eller med furosemid alene (4,1 %; gennemsnitlig alder 80 år; aldersområde 67-90

år). Samtidig brug af risperidon og andre diuretika (især thiaziddiuretika i lave doser) var ikke forbundet med lignende observationer.

Der er ikke blevet identificeret nogen patofysiologisk mekanisme, der kan forklare denne observation, og der blev ikke set noget konsekvent dødsårsagsmønster. Ikke desto mindre skal der udvises forsigtighed, og risiciene og fordelene ved denne kombination eller samtidig behandling med andre potente diuretika skal overvejes, før der tages en beslutning om eventuel brug. Der var ingen øget forekomst af mortalitet blandt de patienter, der tog andre diuretika samtidig med risperidon. Uanset behandling var dehydrering en generel risikofaktor for mortalitet. Dehydrering skal derfor undgås hos ældre patienter med demens (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Lysfølsomhed: Tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret. Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen, anbefales det at stoppe behandlingen. Hvis en re-administration skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte udsatte områder mod sol og kunstig UVA.

Furosemid "Accord" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske (2 ml, 4 ml og 5 ml)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

Furosemid "Accord" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske (25 ml)

Dette lægemiddel indeholder ca. 93 mg natrium pr. hætteglas. Dette skal tages i betragtning hos patienter på en natrium-kontrolleret diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ikke anbefalede kombinationer

Lithium

Lithiumudskillelseniveauer kan reduceres af furosemid, hvilket resulterer i øget kardiotoxisk effekt og lithiumtoksicitet. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination skønnes nødvendig, bør lithiumniveauerne overvåges nøje og lithiumdosis bør justeres.

Risperidon

Der skal udvises forsigtighed, og der skal tages højde for risiciene og fordelene ved kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller andre potente diuretika, før der tages en beslutning om eventuel brug. Se pkt. 4.4 vedrørende øget mortalitet hos ældre demenspatienter, der får samtidig behandling med risperidon.

Kombinationer, der kræver en advarsel vedrørende brug

Ototoksiske lægemidler (fx. aminoglycosider, cisplatin)

Furosemid kan intensivere visse lægemidlers ototoksicitet, for eksempel cisplatin eller aminoglycosidantibiotika såsom kanamycin, gentamicin og tobramycin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da dette kan føre til uoprettelige skader, må disse lægemidler kun bruges med furosemid, hvis der er tvingende medicinske årsager.

Chloralhydrat

I enkeltstående tilfælde kan der opstå varmekfølsomhed, svedudbrud, angst, kvalme, blodtryksstigning og takykardi efter intravenøs administration af furosemid inden for 24

timer efter indtagelse af chloralhydrat. Samtidig administration af furosemid og chloralhydrat skal derfor undgås.

Carbamazepin og aminoglutethimid

Samtidig administration af carbamazepin eller aminoglutethimid kan øge risikoen for hyponatriæmi.

Andre antihypertensive midler

Effekten af andre visse antihypertensiva (diuretika og andre lægemidler med blodtrykssænkende potentiale) kan forstærkes af samtidig administration af furosemid.

Hæmmere af angiotensin-konverterende enzym (ACE) og angiotensin II-receptorantagonister

Virkningerne af andre antihypertensiva kan forstærkes ved samtidig administration af furosemid. Der er set svære blodtryksfald, der i ekstreme tilfælde har været ledsaget af shock og forværring af nyrefunktionen (akut nyresvigt i enkeltstående tilfælde), særligt når der er blevet administreret en ACE-hæmmer for første gang eller for første gang ved høj dosering (first dose hypotension). Hvis det er muligt, bør furosemidbehandlingen afbrydes midlertidigt (eller i det mindste reduceres dosis) i tre dage før behandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonister indledes eller dosis af en ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptorantagonister øges.

Patienter, der tager diuretika kan risikere forøget hypotension og forringelse af nyrefunktionen. Nedsat nyrefunktion kan også forekomme under den første samtidige administration, eller med den første administration af høje doser af ACE eller en antagonist af angiotensin II-receptoren.

Thiazider

Der kan opstå en synergistisk effekt af diurese som følge af interaktion mellem furosemid og thiazider.

Diabeteslægemidler

Der kan forekomme et fald i glukosetolerance, da furosemid kan reducere disse lægemidlers virkning.

Metformin

Blodets indhold af metformin kan øges af furosemid. Omvendt kan metformin reducere furosemidkoncentration. Risikoen er forbundet med en øget forekomst af laktatacidose ved funktionel nyreinsufficiens.

Hjerteglykosider (fx. digoxin) og andre lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet

Et fald i kaliumniveauer kan øge digitalis-toksicitet; kaliumniveauer skal derfor overvåges. Nogle elektrolytforstyrrelser kan øge toksiciteten af visse samtidigt administrerede lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet (fx. klasse Ia antiarytmika og klasse III antiarytmika såsom amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid og quinoloner). Kalium-plasma niveauer og EKG skal overvåges.

Fibrater

Blodets indhold af furosemid og fibrinsyrederivater (fx. clofibrat og fenofibrat) kan øges ved samtidig administration (især i tilfælde af hypoalbuminæmi). Forøgelsen af dets virkning/toksicitet skal overvåges.

Non-steroide anti-inflammatoriske midler og høje doser salicylater

Non-steroide anti-inflammatoriske midler (herunder coxiber) kan fremkalde akut nyresvigt i tilfælde af allerede eksisterende hypovolæmi og reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning. Ved samtidig administration af høje doser af salicylater kan dispositionen for salicylsyretoksicitet øges på grund af en reduceret renaludskillelse eller en modificeret nyrefunktion.

Nefrotoksiske lægemidler (fx. polymyxiner, aminoglycosider, cephalosporiner, organoplatin, immunosuppressiver, jodholdige kontrastmidler, foscarnet, pentamidin)

Furosemid kan forstærke de nefrotoksiske virkninger af nefrotoksiske lægemidler.

Antibiotika såsom cephalosporiner: patienter, der får behandling med furosemid og høje doser af visse cephalosporiner kan udvikle nedsat nyrefunktion.

Der er risiko for cytotoksiske virkninger, hvis cisplatin og furosemid gives samtidig.

Derudover kan cisplatins nefrotoksicitet muligvis øges, hvis furosemid ikke administreres i lave doser (f.eks. 40 mg hos patienter med normal nyrefunktion) og med positive væskebalancer, når det bruges til at opnå tvungen diurese under behandlingen med cisplatin.

Lægemidler, som undergår betydelig renaltubulær sekretion

Probenecid, methotrexat og andre lægemidler, der, på samme måde som furosemid, gennemgår en udtalt renal tubulær sekretion, reducerer muligvis furosemids effekt.

Omvendt nedsætter furosemid muligvis disse produkters renale elimination.

Højdosisbehandling (især af både furosemid og de andre lægemidler) kan medføre forhøjede serumniveauer og en større risiko for bivirkninger på grund af furosemid eller det lægemiddel, der administreres samtidigt.

Perifere adrenerge hæmmere

Disse stoffers virkninger kan forstærkes ved samtidig administration af furosemid.

Phenobarbital og phenytoin

Efter samtidig administration af disse lægemidler kan der forekomme svækkelse af furosemids virkning.

Tubokurarin, kurarinderivater og succinylcholin

Disse stoffers muskelafslappende virkning kan forøges eller forlænges af furosemid.

Glukokortikoider, carbenoxolon, amphotericin B, Penicillin G, ACTH, laksantia og lakrids

Samtidig administration af furosemid med glukokortikoider, carbenoxolon, større mængde lakrids eller langvarig brug af afføringsmidler kan øge kaliumtab. I forbindelse med glukokortikoider bør hypokaliæmi overvejes og dens forværring med overforbrug af afføringsmidler. Da dette kan føre til irreversible høreskader, må denne kombination kun bruges, hvis der er tvingende medicinske årsager.

Kaliumniveau bør overvåges.

Sukralfat

Samtidig administration af sukralfat og furosemid kan reducere furosemids natriuretiske og antihypertensive effekt. Patienter, der får begge lægemidler, bør observeres nøje for at afgøre, om der er opnået den ønskede diuretiske og/eller antihypertensive effekt af furosemid. Indtaget af furosemid og sukralfat skal adskilles af mindst to timer.

Orale antikoagulantia

Furosemid øger virkningen af orale antikoagulantia.

Teophyllin

Virkningerne af theophyllin og kurare-lignende muskelrelaksantia kan forstærkes.

Pressoraminer (fx. adrenalin (epinephrin), noradrenalin (noradrenalin))

Samtidig brug af furosemid kan svække effekten af pressoraminer.

Andre interaktioner

Samtidig brug af ciclosporin og furosemid er forbundet med en øget risiko for urinsyreigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Brug under graviditet

Furosemid må ikke anvendes under graviditet, med mindre der er tvingende medicinske årsager. Furosemid passerer placentabarrieren og kan derfor forårsage øget diurese hos fosteret. Behandling under graviditet kræver overvågning af fostrets vækst.

Diuretikabehandling af ødemer og hypertension, forårsaget af graviditet, anbefales generelt ikke, eftersom den fysiologiske hypovolæmi kan forværres og den placentale perfusion muligvis reduceres.

Hvis brugen af furosemid er nødvendig til behandling af hjerte- eller nyreinsufficiens under graviditet, skal der foretages nøje overvågning af elektrolyt-, hæmatokritværdier og fostrets vækst. Mulig fortrængning af bilirubin fra albuminbindingen og dermed øget risiko for icterus nuclearis i hyperbilirubinæmi drøftes for furosemid. Furosemid kan prædisponere fosteret til hypercalcuri, nephrocalcinose, og sekundær hyperparathyroidisme.

Furosemid når 100 % af den materielle serumkoncentration i navlestrengsblod. Hidtil er der ikke rapporteret om misdannelser hos mennesker, som kan være forbundet med eksponeringen af furosemid. Der foreligger imidlertid utilstrækkelig dokumentation, som kan give en endelig vurdering af en mulig skadelig effekt på embryoet/fostret.

Brug under amning

Furosemid passerer over i modermælken og kan hæmme amning. Kvinder må ikke amme, hvis de behandles med furosemid (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Furosemid påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter reagerer individuelt på Furosemid "Accord".

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan forbigående blive reduceret på grund af behandling med furosemid, især i starten af behandlingen, ændring af medicinering eller i kombination med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningernes hyppighed er klassificeret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$). Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod- og lymfesystem

Ikke almindelig: Trombocytopeni. Trombocytopeni kan blive manifest, især med en stigning i blødningstendens.

Sjælden: Eosinofili, leukopeni, knoglemarvsdepression. Forekomst af dette symptom nødvendiggør seponering af behandling.

Meget sjælden: Hæmolytisk anæmi, aplastisk anæmi, agranulocytose.

Alvorlig dehydrering kan føre til hæmokonzentration med en tendens til at thrombosere udvikles især hos ældre patienter.

Immunsystemet

Sjælden: Svære anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner såsom anafylaktisk chok (behandling se pkt. 4.9).

Det endokrine system

Glucosetolerance kan nedsættes med furosemid. Hos patienter med diabetes mellitus kan dette føre til en forværring af den metaboliske kontrol. Latent diabetes mellitus kan blive manifest.

Metabolisme og ernæring

Hypokaliæmi, hyponatriæmi og metabolisk alkalose kan forekomme, især efter længere tids behandling, eller når der administreres høje doser. Regelmæssig monitorering af serumelektrolytter (især kalium, natrium og calcium) er derfor påkrævet.

Kaliumdepletering kan forekomme, især på grund af dårlig kaliumdiæt. Især ved samtidigt nedsat kalium-tilførsel og/eller øgede ekstrarenale kaliumtab, f.eks. i tilfælde af opkastning eller kronisk diarré). Hypokaliæmi kan forekomme som et resultat af øget renal kaliumtab. Underliggende lidelser (fx. sygdom eller hjertesvigt), samtidig medicin (se pkt. 4.5) og ernæring kan medføre disposition til kaliummangel. I sådanne tilfælde er det nødvendigt med passende overvågning samt substitutionsbehandling.

Som følge af øget renalt natriumtab kan der opstå hyponatriæmi med tilsvarende symptomer, især hvis tilførslen af natriumchlorid er begrænset.

Øget renalt calciumtab kan føre til hypocalcæmi, som kan fremkalde tetania i sjældne tilfælde.

Hos patienter med øget renalt magnesiumtab blev der i sjældne tilfælde observeret tetania eller hjerterytmie som følge af hypomagnesiæmi.

Urinsyre-niveauer kan stige og der kan forekomme gigtanfald.

Der kan udvikles metabolisk alkalose, eller eksisterende metabolisk alkalose (fx. dekompenseret levercirrose) kan blive mere alvorligt med furosemid.

Nervesystemet

Sjælden: Paræstesi, vertigo, svimmelhed, søvnighed, forvirring, fornemmelser af tryk i hovedet.

Ikke kendt: Svimmelhed, besvimelse og bevidstløshed (forårsaget af symptomatisk hypotension)

Øjne

Sjælden: Forværring af nærsynethed, sløret syn; synsforstyrrelser med hypovolæmi-symptomer.

Øre og labyrinth

Sjælden: Dysakusis og/eller syringimus (tinnitus aurium) på grund af furosemid er sjældent og som regel forbigående. Forekomsten er højere ved hurtig intravenøs administration, især hos patienter med nyresvigt eller hypoproteinæmi (fx. ved nefrotisk syndrom).

Ikke almindelig: døvhed (undertiden irreversibel)

Hjerte

Især i den indledende del af behandlingen og hos ældre kan en meget intens diurese medføre en reduktion i blodtrykket, som, hvis den er udtalt, kan forårsage tegn og symptomer som ortostatisk hypotension, akut hypotension, fornemmelser af tryk i hovedet, svimmelhed, kredsløbskollaps, tromboflebitis eller pludselig død (ved IM- eller IV-administration).

Mave-tarm-kanalen

Sjælden: Kvalme, opkastning, diarré, anoreksi, gastrisk gene, forstoppelse, mundtørhed.

Lever og galdeveje

Meget sjælden: Akut pancreatitis, intrahepatisk kolestase, kolestasisk gulsot, hepatisk iskæmi, stigninger i levertransaminaser.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Pruritus, dermal- og slimhindereaktioner (fx. bulløs eksantem, udslæt, nældefeber, purpura, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lysfølsomhed)

Sjælden: Vasculitis, lupus erythematosus forværring eller aktivering.

Ikke kendt: Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Knogler, led, muskler og bindevæv

Sjælden: Muskelkramper i ben, asteni, kronisk arthritis.

Nyrer og urinveje

Diuretika kan forværre eller afsløre symptomer på akut urinretention (blæretømningslidelser, prostatahyperplasi eller forsnævring af urinrør), vaskulitis, glukosuri, forbigående stigning af blodkreatinin og urinstofniveauer.

Sjælden: Interstitiel nefritis.

Graviditet, puerperium og perinatale tilstande

Præmature børn behandlet med furosemid kan udvikle nefrocalcinose og/eller nefrolithiasis pga. calciumdepot i nyrevæv.

Hos præmature spædbørn med respiratory distress syndrome kan vanddrivende behandling med furosemid i de første uger øge risikoen for vedvarende ductus arteriosus Botalli.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjælden: Febrile tilstande. Efter IM-injektion kan der forekomme lokale reaktioner såsom smerte.

Undersøgelser

Sjælden: Serumkolesterol og triglycerider kan stige under furosemidbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Det kliniske billede ved akut eller kronisk overdosering afhænger primært af omfanget og konsekvenserne af elektrolyt- og væsketab (fx. hypovolæmi, dehydrering, hæmokoncentration, hjertearytmi - herunder AV-blokering og ventrikelflimren) på grund af overdreven diurese.

Symptomer

Symptomer på disse forstyrrelser omfatter svær hypotension (forløber til chok), akut nyresvigt, trombose, deliriske tilstande, paralyse, apati og forvirring.

Behandling

Ved de første tegn på shock (hypotension, sudorese, kvalme, cyanose) bør injektionen straks afbrydes, patienten placeres med hovedet nedad og sikring af frie luftveje.

Væskesubstitution og korrektion af elektrolytforstyrrelser; overvågning af metaboliske funktioner og vedligeholdelse af urinproduktion.

Medicinsk behandling i tilfælde af anafylaktisk shock: Fortynd 1 ml 1:1000

adrenalinopløsning i 10 ml og injicér langsomt 1 ml af opløsningen (svarende til 0,1 mg adrenalin). Kontrollér puls og blodtryk og overvåg eventuelle arytmier.

Adrenalinadministration kan gentages, hvis det er nødvendigt. Efterfølgende IV-injiceres et glukokortikoid (fx. 250 mg methylprednisolon), hvilket gentages om nødvendigt.

Tilpas de ovennævnte doseringer til børn, i henhold til legemsvægt.

Korriger hypovolæmi med tilgængelige midler og supplér med kunstig ventilation, ilt og i tilfælde af anafylaktisk chok med antihistaminer.

Der kendes ingen specifik antidot mod furosemid. Hvis overdosering har fundet sted under parenteral behandling består behandlingen i princippet i opfølgning og understøttende behandling. Hæmodialyse accelererer ikke furosemids elimination.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretikum, sulfonamider, usammensatte.
ATC-kode: C 03 CA 01.

Furosemid er et stærkt diuretisk hurtigvirkende middel. Fra et farmakologisk synspunkt hæmmer furosemid reabsorptionen af følgende elektrolytter Na^+ , K^+ og 2Cl^- , som ligger på den luminale cellemembran i den ascenderende gren af Henles slynge. Som følge heraf afhænger furosemids effektivitet af, at lægemidlet når frem til det tubulære lumen via en anion-transportmekanisme. Den diuretiske virkning skyldes hæmning af natriumchlorids reabsorption i denne del af Henles slynge. Herved kan natriumudskillelsen udgøre op mod 35 % af den glomerulært udfiltrerede natriummængde. De sekundære virkninger af øget eliminering af natrium er: Øget diurese og øget distal tubulær kaliumsekretion. Udskillelsen af calcium, magnesium, ammonium og bikarbonat øges også.

Furosemid hæmmer feedback-mekanismen ved macula densa og inducerer dosisafhængig stimulering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Ved hjertheinsufficiens reducerer furosemid akut hjertets fyldningstryk (gennem dilatation af de venøse kapacitanskar). Denne tidlige vaskulære effekt synes at være prostaglandinmedieret og forudsætter adækvat nyrefunktion med aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet og intakt prostaglandinsyntese. Som følge af den natriuretiske virkning sænker furosemid yderligere den vaskulære følsomhed for katekolaminer, der er forhøjet hos hypertonicere.

Furosemids diuretiske virkning indtræder inden for 15 minutter efter intravenøs indgift.

Hos raske forsøgspersoner er påvist en dosisafhængig stigning i diurese og natriurese efter doser på 10-100 mg furosemid. Virkningsvarigheden hos raske forsøgspersoner er ca. 3 timer efter intravenøs indgift af 20 mg samt 3-6 timer efter oral indgift af 40 mg.

Hos patienter er der en S-formet sammenhæng mellem den intratubulære koncentration af ubundet (frit) furosemid (estimeret ved hjælp af furosemids udskillelseshastighed med urinen) og den natriuretiske virkning. Furosemids minimale effektive udskillelseshastighed er ca. 10 mcg/min. Derfor er kontinuerlig infusion mere effektiv end intermitterende bolusinjektioner. Desuden stiger effekten ikke yderligere over en vis bolusdosis. Furosemids virkning reduceres, hvis den tubulære sekretion nedsættes eller stoffet intratubulært bindes til albumin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Furosemids fordelingsvolumen er 0,1-0,2 l/kg legemsvægt. Fordelingsvolumen kan øges afhængigt af samtidig sygdom.

Over 98 % er bundet til plasmaproteiner, overvejende albumin.

Elimination

Furosemid elimineres overvejende uomdannet, primært ved sekretion til proksimale nyretubuli. Efter intravenøs administration udskilles 60-70 % furosemid ad denne vej.

Furosemid glukuronidmetabolit udgør 10-20 % i urinen. Resten udskilles i fæces, formentlig via galden. Terminal halveringstid efter intravenøs administration er 1-1,5 time. Furosemid udskilles i modermælk. Furosemid passerer placentabarrieren og overføres langsomt til fosteret. Furosemid genfindes i samme koncentrationer hos moderen, fosteret og den nyfødte.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nedsat nyrefunktion er furosemids eliminering langsommere og halveringstiden øges. Hos patienter med terminal nyresygdom er den gennemsnitlige halveringstid 9,7 timer. Ved multiorgansvigt kan halveringstiden variere fra 20-24 timer. Ved nefrotisk syndrom medfører den nedsatte plasmaproteinkoncentration en øget koncentration af ubundet (frit) furosemid. På den anden side nedsættes effekten af furosemid hos disse patienter pga. nedsat sekretion samt binding til intratubulært albumin. Furosemid er dårligt dialyserbart hos patienter i hæmodialyse, peritonealdialyse og CAPD (kontinuerlig ambulant peritonealdialyse).

Nedsat leverfunktion

Ved leverinsufficiens er halveringstiden øget 30-90 %, primært som følge af et større fordelingsvolumen. Biliær elimination kan blive reduceret (op til 50 %). Desuden udviser alle farmakokinetiske parametre en bred variation i denne patientgruppe.

Kongestiv herteinsufficiens, svær hypertension, ældre

Furosemids eliminationen er mindsket pga. nedsat nyrefunktion hos patienter med kongestiv herte-insufficiens eller svær hypertension samt hos ældre.

Præmature og nyfødte

Afhængig af nyrernes modning kan eliminationen være nedsat. Metaboliseringen reduceres, hvis spædbarnets kapacitet til glukuronering er forringet. Terminal halveringstid er mindre end 12 timer hos nyfødte.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier af kronisk toksicitet hos rotter og hunde medførte nyreforandringer (bl.a. fiberdegeneration og nefrocalcirose). Furosemid viste ikke genotoksisk eller karcinogent potentiale.

I forsøg med reproduktiv toksikologi hos rottefostre forekom der et begrænset antal differentierede glomeruli, knoglemisdannelser af scapula, humerus og ribben (induceret af hypokaliæmi) samt hydronefrose i muse- og kaninfostre efter administration af høje doser. Resultaterne af en undersøgelse med mus og en ud af tre undersøgelser med kaniner viste en øget forekomst og sværhedsgrad af hydronefrose (udspilning af nyrebækkenet og, i nogle tilfælde, af urinlederne) hos fostre fra de behandlede moderdyr i forhold til dem fra kontrolgruppe.

Præmature kaniner, der fik furosemid, havde en højere forekomst af intraventrikulær blødning end saltvandsbehandlede i samme kuld, muligvis på grund furosemid-induceret intrakraniell hypotension.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Furosemid kan præcipitere ud af opløsning i væsker med lav pH. Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet ampul: 3 år.
Uåbnet hætteglas 25 ml: 2 år.

Efter første åbning: Efter åbning bør produktet straks anvendes.

Efter fortynding: Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 25 °C, beskyttet mod lys.

Af mikrobiologiske hensyn skal produktet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar. Det bør sædvanligvis ikke opbevares længere end 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.
Må ikke opbevares i køleskab.
Opbevar ampuller/hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 mg i 2 ml: Ravfarvet ampul med to hvide ringe og hvid OPC-prik med 2 ml opløsning.
40 mg i 4 ml: Ravfarvet 5 ml ampul med hvid afbrækning og blå ring med 4 ml opløsning.
50 mg i 5 ml: Ravfarvet 5 ml ampul med hvid afbrækning og hvid ring med 5 ml opløsning.
250 mg i 25 ml: Type I ravfarvet hætteglas forseglet med en chlorbutylgummiprop og aluminiumsforsegling og en rød afbrækningshætte indeholdende 25 ml opløsning.

Pakningsstørrelser

5 og 10×2 ml ampuller
1, 5, og 10×4 ml ampuller
5 og 10×5 ml ampuller
1, 5 og 10×25 ml hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Furosemid-injektion fortyndet til 1 mg/ml er kompatibel med 0,90 % NaCl-infusionsvæske, og sammensat natriumlactat-injektionsvæske i 24 timer. Fortyndingen af opløsning til injektion skal foretages under aseptiske forhold.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen bør kun anvendes, hvis opløsningen er klar og fri for partikler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier. Kun til engangsbrug, resterende indhold kasseres efter brug.

Furosemid "Accord" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning må ikke blandes med andre lægemidler i indsprøjtningensflasken.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

55263

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

8. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. november 2024