

 19. september 2024

**PRODUKTRESUME**

**for**

**Furosemide "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32324

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Furosemide "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 10 mg furosemid.

Hver ampul med 2 ml opløsning indeholder 20 mg furosemid.

Hver ampul med 4 ml opløsning indeholder 40 mg furosemid.

Hver ampul med 5 ml opløsning indeholder 50 mg furosemid.

Hver ampul med 25 ml opløsning indeholder 250 mg furosemid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium. Hver ml opløsning indeholder 3,686 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller næsten farveløs opløsning uden synlige partikler.

pH 8,0-9,3.

Osmolalitet 260-310 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Furosemide "Kalceks" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, er indiceret, når der ikke opnås tilstrækkelig diurese ved oral administration af furosemid, eller når oral brug ikke er mulig:

* ødem og/eller ascites sekundært til hjerte- eller leversygdomme
* ødem sekundært til nyresygdomme
* lungeødem (fx. i tilfælde af akut hjertesvigt)
* hypertensiv krise (i tillæg til andre terapeutiske foranstaltninger)

**4.2 Dosering og administration**

Doseringen skal fastlægges individuelt, hovedsageligt afhængigt af behandlingsresultat. Der skal altid anvendes den laveste dosis, hvor den ønskede effekt opnås.

**Dosering**

Voksne

*Ødem og/eller ascites sekundært til hjerte- eller leversygdomme*

Initialdosis 2‑4 ml (svarende til 20‑40 mg furosemid) i.v. For ødemer, der er vanskelige at mobilisere, kan denne dosis gentages med passende intervaller indtil diurese indtræder.

*Ødem sekundært til nyresygdomme*

Initialdosis 2‑4 ml (svarende til 20‑40 mg furosemid) i.v. For ødemer, der er vanskelige at mobilisere, kan denne dosis gentages med passende intervaller, indtil diurese indtræder.

Ved nefrotisk syndrom skal der udvises forsigtighed ved fastlæggelse af dosis på grund af risikoen for en stigning i bivirkninger.

*Lungeødem (fx. i tilfælde af akut hjertesvigt)*

Anvendes som supplement til andre terapeutiske foranstaltninger. Initialdosis 2‑4 ml (svarende til 20‑40 mg furosemid) i.v.

Hvis der fortsat ikke er nogen stigning i diurese, gentages efter 30‑60 minutter, om nødvendigt ved dobbelt dosis.

*Hypertensiv krise*

Dosis er 2‑4 ml (svarende til 20‑40 mg furosemid) som supplement til andre terapeutiske foranstaltninger.

Hos voksne må den maksimale daglige dosis furosemid ikke overstige 1500 mg.

*Pædiatrisk population*

Spædbørn og børn under 15 år må kun gives furosemid via den parenterale vej som en undtagelse i særlige situationer. Den gennemsnitlige daglige dosis er 0,5 mg furosemid pr. kg legemsvægt. Undtagelsesvis kan der injiceres op til 1 mg furosemid i.v. pr. kg legemsvægt.

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med fremskredet nyresvigt (serumkreatinin >442 mikromol/l [>5 mg/dl]) bør injektions‑/infusionshastigheden ikke overstige 0,25 ml opløsning pr. minut (svarende til 2,5 mg furosemid pr. minut).

**Administration**

Intravenøs eller intramuskulær brug.

Furosemide "Kalceks" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, administreres sædvanligvis intravenøst. I undtagelsestilfælde, hvor hverken peroral eller intravenøs administration er mulig, kan Furosemide "Kalceks" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, administreres intramuskulært, dog ikke i akutte situationer (fx ikke ved lungeødem) og ikke i højere doser.

Parenteral administration af furosemid er kun indiceret i de tilfælde, hvor oral administration ikke er mulig eller ikke effektiv (fx hos patienter med 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.

Parenteral anvendelse af furosemid bør skiftes til oral administration, så snart behandlingen tillader det.

Ved intravenøs anvendelse skal furosemid injiceres langsomt. Injektionshastigheden på 0,4 ml injektionsvæske, opløsning, (svarende til 4 mg furosemid) pr. minut må ikke overskrides.

I tilfælde hvor en dosisforøgelse til 25 ml (svarende til 250 mg furosemid) er påkrævet, skal denne dosis administreres via en sprøjtepumpe. Ved behov kan opløsningen fortyndes (se pkt. 6.6).

Furosemide "Kalceks" 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, må ikke indgives sammen med andre lægemidler i en blandet sprøjte.

Der skal udvises omhu for at sikre, at pH-værdien på brugsopløsningen er i et svagt alkalisk til neutralt område (pH ikke lavere end 7). Syreopløsninger må ikke anvendes, da det aktive stof kan udfældes.

Varighed ved brug

Varigheden ved brug afhænger af sygdommens art og sværhedsgrad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for furosemid, sulfonamider (mulig krydsallergi med furosemid) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Anurisk nyresvigt, som ikke reagerer på furosemidbehandling.
* Nyresvigt som følge af forgiftning med nefrotoksiske eller hepatotoksiske stoffer.
* Nyresvigt forbundet med leverkoma.
* Komatøse eller prækomatøse tilstande i forbindelse med hepatisk encefalopati.
* Svær hypokaliæmi (se pkt. 4.8).
* Svær hyponatriæmi.
* Hypovolæmi eller dehydrering.
* Amning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Omhyggelig kontrol er påkrævet i tilfælde af:

* hypotension;
* manifest eller latent diabetes mellitus (regelmæssig kontrol af blodsukkeret er påkrævet);
* gigt (regelmæssig overvågning af urinsyreniveauer i serum);
* obstruktion af urinvejene (fx. prostatahypertrofi, hydronefrose, ureterostenosis);
* hypoproteinæmi, fx ved nefrotisk syndrom (forsigtig dosistitrering);
* hepatorenalt syndrom (hurtigt progredierende nyresvigt kombineret med svær leversygdom, f.eks. levercirrhose);
* patienter, der vil være i særlig risiko for en uønsket svær hypotensiv episode, fx. patienter med cerebrovaskulær iskæmi eller hjerte-kar-lidelse;
* præmature spædbørn (risiko for at udvikle nefrocalcinose/nefroliatiasis; 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 åbentstående ductus arteriosus.

Symptomatisk hypotension, der fører til svimmelhed, besvimelse eller tab af bevidsthed, kan forekomme hos patienter, der behandles med furosemid. Dette gælder især ældre eller patienter, der får andre lægemidler, som kan forårsage hypotension samt patienter med andre medicinske tilstande, hvor der er risiko for hypotension.

Patienter, der oplever problemer med miktion (fx. ved prostatahypertrofi) må furosemid kun anvendes, hvis der er sikret fri urinstrømning, da enhver pludselig diurese kan medføre urinretention med overekstension af blæren.

Furosemid fører til øget udskillelse af natrium og chlorid, og derfor vand. Udskillelsen af andre elektrolytter (især kalium, calcium og magnesium) øges også. Da der ofte observeres forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen under behandling med furosemid som et resultat af øget udskillelse af elektrolytter, er der indikation for regelmæssig monitorering af serumelektrolytter.

Serumelektrolytter (især kalium, natrium, calcium), bicarbonat, kreatinin, urinstof og urinsyre samt blodsukker skal især overvåges regelmæssigt ved langvarig behandling med Furosemide "Kalceks".

Der kræves især nøje supervision af patienter med høj risiko for at udvikle elektrolytforstyrrelser eller i tilfælde af et mere alvorligt væsketab (fx. på grund af opkastning, diarré eller kraftigt svedudbrud). Hypovolæmi eller dehydrering samt alle udtalte elektrolytforstyrrelser eller syre-base-forstyrrelser skal korrigeres. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at seponere furosemid midlertidigt.

Den mulige udvikling af elektrolytforstyrrelser påvirkes af underliggende sygdomme (fx levercirrose, hjertesvigt), samtidig medicinering (se pkt. 4.5) og kost.

Vægttab forårsaget af øget urinudskillelse bør ikke overstige 1 kg/dag, uanset graden af urinudskillelse.

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 samtidigt behandlet med furosemid og risperidon (7,3 %, gennemsnitlig alder 89 år, aldersområde 75-97 år), end hos de patienter, der kun blev behandlet med risperidon (3,1 %, gennemsnitlig alder 84 år, aldersområde 70-96 år) eller kun med furosemid (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 fund.

Der er ikke blevet identificeret nogen patofysiologisk mekanisme, der kan forklare dette fund, og der blev ikke set noget konformt dødsårsagsmønster. Ikke desto mindre skal der udvises forsigtighed. Risici og fordele ved denne kombination skal overvejes, før der tages en beslutning om eventuel brug. Uanset behandling var dehydrering en generel risikofaktor for mortalitet. Dehydrering skal derfor undgås hos ældre patienter med demens (se pkt. 4.3).

Der er et potentiale for forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus.

Hjælpestoffer

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Glukokortikoider, carbenoxolon, laksantia og lakrids

Samtidig brug af furosemid og glukokortikoider, carbenoxolon eller laksantia kan medføre øget kaliumtab med risiko for udvikling af hypokaliæmi. I denne henseende virker store mængder lakrids som carbenoxolon.

Non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAIDer) og høje doser salicylater

NSAIDer (fx. indomethacin og acetylsalicylsyre) kan svække furosemids virkning. Hos patienter, der udvikler hypovolæmi under furosemidbehandling eller fremstår med dehydrering, kan samtidig administration af NSAIDer udløse akut nyresvigt.

Toksiciteten af høje doser salicylater kan forstærkes ved samtidig brug af furosemid.

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 hvis både dosis af furosemid og de andre lægemidler er høj) kan medføre forhøjede serumniveauer og en større risiko for bivirkninger på grund af furosemid eller det lægemiddel, der administreres samtidigt.

Fenytoin

Der er beskrevet svækkelse af Furosemids virkning ved samtidig administration af phenytoin.

Hjerteglykosider og andre lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet

Ved samtidig behandling med hjerteglykosider skal det huskes, at hvis der udvikles hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi under furosemidbehandling, så øges myokardiefølsomheden over for hjerteglykosider.

Der er en større risiko for ventrikulær arytmi (inklusive torsade de pointes) ved samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet (fx. terfenadin, nogle klasse I og III antiarytmika) og i nærvær af elektrolytforstyrrelser.

Nefrotoksiske lægemidler

Furosemid kan forstærke de harmfulde virkninger af nefrotoksiske lægemidler (fx. antibiotika såsom aminoglykosider, cefalosporiner, polymyxiner).

Nyrefunktionen kan forringes hos patienter, der behandles samtidigt med furosemid og høje doser af visse cefalosporiner.

Hvis der tilstræbes forceret diurese med furosemid under behandling med cisplatin, må furosemid kun administreres i lave doser (fx 40 mg til patienter med normal nyrefunktion), og hvis væskebalancen er positiv. Ellers kan cisplatins nefrotoksicitet forøges.

Ototoksiske lægemidler

Samtidig administration af furosemid kan intensivere aminoglycosiders ototoksicitet (f.eks. kanamycin, gentamicin, tobramycin) og andre ototoksiske lægemidler. Eventuelle hørelidelser, der opstår, kan være irreversible. Samtidig brug af ovennævnte lægemidler skal derfor undgås.

Risikoen for høreskader skal tages i betragtning ved samtidig brug af cisplatin og furosemid.

Lithium

Samtidig administration af furosemid og lithium fører til potensering af lithiums kardio- og neurotoksiske effekter på grund af reduceret lithiumudskillelse. Det anbefales, at lithiumniveauerne overvåges nøje, og at lithiumdosis justeres om nødvendigt under samtidig administration.

Andre antihypertensive lægemidler

Ved samtidig administration af andre antihypertensiva, diuretika eller lægemidler med blodtrykssænkende effekt kan der forventes et relativt markant fald i blodtrykket, hvis det bruges sammen med furosemid.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister

Der er set svære blodtryksfald eller endda shock og forværring af nyrefunktion (akut nyresvigt i enkeltstående tilfælde), særligt når der er blevet administreret en ACE-hæmmer eller angiotensin II‑receptorantagonist for første gang eller for første gang ved høj dosering. Hvis det er muligt, bør furosemidbehandlingen afbrydes midlertidigt (eller i det mindste reduceres dosis) i tre dage før behandling med en ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptorantagonister indledes eller dosis øges.

Theophyllin og kurare-lignende muskelrelaksantia

Virkningen af theophyllin eller kurare-lignende muskelrelaksantia kan forstærkes af furosemid.

Antidiabetika

Virkningen af antidiabetika kan svækkes ved samtidig anvendelse af furosemid.

Sympatomimetika

Virkningen af hypertensive sympatomimetika (f.eks. epinefrin, noradrenalin) kan svækkes ved samtidig brug af furosemid.

Risperidon

Der skal udvises forsigtighed, og der skal tages højde for risici og fordele 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.

Levothyroxin

Høje doser furosemid kan hæmme bindingen af thyroideahormon til transportproteiner. Dette kan resultere i en initial transitorisk stigning i frie thyroideahormoner, efterfulgt af et fald i det samlede niveau af thyroideahormon. Thyroideahormonniveauer bør monitoreres.

Andre interaktioner

Samtidig brug af ciclosporin A og furosemid er forbundet med en øget risiko for urinsyregigt som følge af hyperurikæmi forårsaget af furosemid og nedsat udskillelse af urinsyre i nyrerne forårsaget af ciclosporin.

Hos patienter med høj risiko for røntgenkontrastinduceret nefropati forværredes nyrefunktionen oftere med furosemidbehandling efter en røntgenkontrastundersøgelse end hos risikopatienter, der kun fik intravenøs hydrering før kontrastundersøgelsen.

I enkeltstående tilfælde kan der opstå varmefornemmelse, 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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Furosemid må kun anvendes under graviditet i korte perioder og kun efter en særlig omhyggelig gennemgang af indikationen til dets anvendelse, da furosemid krydser placentabarrieren.

Diuretika er ikke egnede til rutinemæssig behandling af hypertension og ødemer under graviditet, da de forringer placenta-perfusion og dermed intrauterin vækst.

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

Furosemid krydser placenta og når 100 % af den maternelle serumkoncentration i navlestrengsblod. Hidtil er der ikke indberetninger 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 embryonet/fostret. Produktion af fostrets urin kan stimuleres *in utero*. Hvis for tidligt fødte spædbørn behandles med furosemid, er det observeret, at der kan forekomme urolithiasis.

Amning

Furosemid passerer over i modermælken og hæmmer amning. Kvinder må derfor ikke behandles med furosemid, hvis de ammer. Amning skal derfor ophøre (se også pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Selv når lægemidlet anvendes som anvist, kan det påvirke årvågenhed i en sådan grad, at evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller udføre farlige opgaver kan blive nedsat. Dette gælder især i starten af behandlingen, når dosis øges eller der skiftes lægemidler samt i forbindelse med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningernes hyppighed er klassificeret i henhold til følgende konvention

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (1/10.000 til </1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hyppighedsklassificeringerne for bivirkninger er baseret på litteraturdata og vedrører undersøgelser, hvor i alt 1387 patienter blev behandlet med forskellige doser furosemid i forskellige indikationer.

Blod og lymfesystem

*Almindelig:* Hæmokoncentration (hvis diurese er kraftig).

*Ikke* *almindelig:* Trombocytopeni.

*Sjælden:* Eosinofili, leukopeni.

*Meget sjælden*: Hæmolytisk anæmi, aplastisk anæmi, agranulocytose.

Tegn på agranulocytose kan omfatte feber med kulderystelser, slimhindeforandringer og ondt i halsen.

Immunsystemet

*Ikke almindelig*: Allergiske mukokutane reaktioner (se ”Hud og subkutane væv”)

*Sjælden*: Svære anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner såsom anafylaktisk shock (behandling se pkt. 4.9). De første tegn på shock inkluderer hudreaktioner, såsom rødme eller urticaria, rastløshed, hovedpine, svedtendens, kvalme, cyanose.

*Ikke kendt*: forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus.

Metabolisme og ernæring (se pkt. 4.4)

*Meget almindelig:* Elektrolytforstyrrelser (inklusive symptomatiske), dehydrering og hypovolæmi (særligt hos ældre patienter), øget triglycerid i blodet.

*Almindelig:* Hyponatriæmi og hypochloræmi (især med begrænset indtag af natriumchlorid), hypokaliæmi (især med samtidig reduktion af kaliumindtag og/eller øget kaliumtab, fx på grund af opkastning eller kronisk diarré), forhøjet kolesterol, forhøjet urinsyre i blodet og podagra.

Almindeligt observerede symptomer på hyponatriæmi er apati, lægkramper, anoreksi, asteni, døsighed, opkastning og konfusion.

Hypokaliæmi kan manifestere sig som neuromuskulære sumptomer (muskelsvaghed, paræstesi, parese), intestinale symptomer (opkastning, forstoppelse, meteorisme), renale symptomer (polyuria, polydipsi) og hjertesymptomer (impulsdannelse og ledningsforstyrrelser). Svære kaliumtab kan føre til tarmlammelse eller nedsat bevidsthed og endda koma.

*Ikke almindelig:* Nedsat glukosetolerance og hyperglykæmi. Hos patienter med manifest diabetes mellitus kan dette føre til en forværring af metabolisk status. Latent diabetes mellitus kan blive manifest (se pkt.4.4).

*Ikke kendt:* Hypokalcæmi, hypomagnesiæmi, metabolisk acidose, pseudo-Bartter-syndrom (forbundet med misbrug og/eller langvarig brug af furosemid).

Hypokalcæmi kan i sjældne tilfælde inducere tetani.

Som følge af hypomagnesiæmi er der i sjældne tilfælde observeret tetani eller forekomst af hjertearytmier.

Nervesystemet

*Almindelig*: Leverencefalopati hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Sjælden:* Paræstesi.

*Ikke kendt:* Svimmelhed, besvimelse og bevidstløshed, hovedpine.

Øre og labyrint

*Ikke almindelig:* Hørelidelser, hovedsagelig reversible, især hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hypoproteinæmi (fx i tilfælde af nefrotisk syndrom) og/eller ved hurtig intravenøs administration. Døvhed (undertiden irreversibel).

*Sjælden*: Tinnitus.

Vaskulære sygdomme

*Meget almindelig (ved intravenøs infusion):* Hypotension inklusive ortostatisk syndrom (se pkt. 4.4).

*Sjælden:* Vaskulitis.

*Ikke kendt:* Trombose (især hos ældre patienter).

Hvis diurese er intens, kan der forekomme kredsløbsproblemer (inklusive kredsløbskollaps), især hos ældre patienter og børn. Dette manifesterer sig hovedsageligt som hovedpine, svimmelhed, synsforstyrrelser, tør mund og tørst, hypotension samt ortostatisk dysregulering.

Mave-tarm-kanalen

*Ikke* *almindelig:* Kvalme.

*Sjælden*: Opkastning, diarré.

*Meget sjælden:* Akut pancreatitis.

Lever og galdeveje

*Meget sjælden:* Intrahepatisk kolestase, stigninger i levertransaminaser.

Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* Pruritus, urticaria, udslæt, bulløs dermatitis, erythema multiforme, pemfigoid, eksfoliativ dermatitis, purpura, lysfølsomhed.

*Ikke kendt:* Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), lichenoidreaktioner.

Knogler, led, muskler og bindevæv

*Ikke kendt:* Tilfælde af rabdomyolyse, ofte i forbindelse med svær hypokaliæmi (se pkt. 4.3).

Nyrer og urinveje

*Meget almindelig*: Stigning i blodkreatinin.

*Almindelig:* Øget urinvolumen.

*Sjælden*: Tubulo-interstitiel nefritis.

*Ikke kendt:* Øget urinnatrium, øget urinchlorid, øget urinstof i blodet, symptomer på urinobstruktion (fx hos patienter med prostatahypertrofi, hydronephrose, ureterisk stenose) og endda urinretention med sekundære komplikationer (se pkt.4.4), nefrocalcinosis og/eller nefrolithiasis hos for tidligt fødte spædbørn (se pkt. 4.4), nyresvigt (se pkt. 4.5).

Medfødte, familiære og genetiske sygdomme

*Ikke kendt:* Øget risiko for patent ductus arteriosus, når for tidligt fødte spædbørn behandles med furosemid i de første uger af livet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Sjælden:* Feber.

*Ikke kendt:* Efter IM-injektion kan der forekomme lokale reaktioner såsom smerte.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*a) Symptomer på overdosering*

Det kliniske billede ved akut eller kronisk overdosering afhænger af omfanget af elektrolyt- og væsketab. Overdosering kan medføre hypotension, ortostatisk dysregulering, elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypochloræmi) eller alkalose. I mere svære tilfælde af væsketab kan der forekomme udtalt hypovolæmi, dehydrering, kredsløbskollaps og hæmokoncentration med trombotisk tendens. Hvis væske- og elektrolyttab er hurtige, kan der opstå delirøse tilstande. I sjældne tilfælde kan der forekomme anafylaktisk shock (symptomer: svedtendens, kvalme, cyanose, svær hypotensiv episode, nedsat bevidsthed eller endda koma).

*b) Behandlingstiltag i tilfælde af overdosering*

I tilfælde af overdosering eller tegn på hypovolæmi (hypotension, ortostatisk dysregulering) skal behandling med Furosemide "Kalceks" straks seponeres.

Ud over overvågning af vitale parametre skal følgende overvåges gentagne gange og anomalier korrigeres efter behov: væske- og elektrolytbalance, syre-base balance, blodsukker og urinstoffer.

Patienter, der oplever urineringsproblemer (fx hos patienter med prostatahypertrofi), skal der sikres fri urinstråle, da enhver pludselig diurese kan medføre urinretention med overekstension af blæren.

*Behandling for hypovolæmi:* Volumentilførsel.

*Behandling for hypokaliæmi:* Kaliumtilførsel.

*Behandling for kredsløbskollaps:* Shockposition, om nødvendigt shockterapi.

*Kriseforanstaltninger ved anafylaktisk shock*

Ved de første tegn (fx kutane reaktioner såsom urticaria eller rødme, rastløshed, hovedpine, svedtendens, kvalme, cyanose):

* Stop injektionen/infusionen, og bevar venøs adgang.
* I tillæg til standard nødprocedurer, Trendelenburg position, vedligeholdelse af luftvejspassage, ilttilførsel.
* Hvis det er nødvendigt, skal der gennemføres andre foranstaltninger, herunder intensive foranstaltninger efter behov (administration af adrenalin, volumentilførsel, glukokortikoider osv.).

**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, kortvarigt og hurtigvirkende loop-diuretikum. Ved at blokere ionbæreren Na+/2Cl-/K+ hæmmer det reabsorptionen af disse ioner i denne stigende del af Henles slynge. Herved kan fraktioneret natriumudskillelse udgøre op til 35 % af den glomerulært udfiltrerede natriummængde. Som følge af øget natriumudskillelse er der øget urinudskillelse og en stigning i K+ sekretion i de distale tubuli som en sekundær effekt af osmotisk bundet vand. Eliminering af Ca2+ og Mg2+ ioner øges ligeledes. Ud over tab af de førnævnte elektrolytter kan der være nedsat urinsyreudskillelse og forstyrrelser i syre-base-balancen, der har tendens til metabolisk alkalose.

Furosemid afbryder den tubuloglomerulære feedback-mekanisme ved macula densa, og der er derfor ingen dæmpning af saluretisk aktivitet.

Furosemid medfører dosisafhængig stimulering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Ved hjertesvigt medfører furosemid en akut reduktion i hjertets fyldningstryk på grund af 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.

Furosemids hypotensive virkning er resultatet af øget natriumchloridudskillelse og nedsat reaktionsevne hos de vaskulære glatte muskler over for vasokonstriktiv stimuli samt en reduktion i blodvolumen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Furosemids diuretiske virkning kan forventes at indtræde inden for 2-15 minutter efter intravenøs administration.

Furosemids plasma-proteinbinding er ca. 95 %. Ved nedsat nyrefunktion kan det reduceres med så meget som 10 %. Det relative fordelingsvolumen er 0,2 l/kg legemsvægt (hos nyfødte 0,8 l/kg legemsvægt).

Furosemid gennemgår kun mindre levermetabolisme (ca. 10 %) og udskilles hovedsageligt i uændret form. Eliminering finder sted via nyrerne (to tredjedele) og galden samt fæces (en tredjedel).

Hos patienter med normal nyrefunktion er eliminationshalveringstiden ca. 1 time. Dette kan forlænges til så meget som 24 timer i tilfælde af terminalt nyresvigt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut oral toksicitet var lav i alle testede arter. Kroniske toksicitetsundersøgelser hos rotter og hunde førte til ændringer i nyrerne (inklusive fibrose og forkalkning af nyrerne).

*In vitro* og *in vivo* genetiske toksikologiske analyser afslørede ingen klinisk relevante indikationer på noget genotoksisk potentiale for furosemid.

Langvarige undersøgelser på rotter og mus viste ingen indikationer på noget tumorigent potentiale.

I reproduktionstoksikologiske undersøgelser efter administration af høje doser forekom et reduceret antal differentierede glomeruli og skeletanomalier i scapula, humerus og ribben (på grund af hypokaliæmi) hos rottefostre såvel som hydronephrose hos mus og kaninfostre.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumklorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning, der viser en sur eller let sur reaktion og markeret bufferkapacitet i syreområdet, må ikke blandes med Furosemide "Kalceks" injektions-/infusionsvæske, opløsning. Sådanne blandinger skifter pH-niveauer inden for syreområdet, og furosemid, som er dårligt opløseligt, udfældes som en krystallinsk aflejring.

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Silikoneslanger er ikke egnet til administration af lægemidlet.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter første åbning

Efter åbning bør produktet straks anvendes.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 48 timer ved 25 °C og 2-8 °C, beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre åbningsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, så er brugsopbevaringstider og -forhold brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml, 4 ml eller 5 ml opløsning fyldt i glasampul af type I med OPC (one-point-cut).

Ampullen er markeret med en farvering.

Ampullen er pakket i foring. Foringerne er pakket i en karton.

Pakningsstørrelser

5, 10, 25 og 50 ampuller med 2 ml

5, 10, 25 og 50 ampuller med 4 ml

5, 10, 25 og 50 ampuller med 5 ml

1, 5, 10 og 50 ampuller med 25 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (fx partikler eller misfarvning).

Kan fortyndes med

* 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid til injektion, opløsning.
* Ringer-opløsning
* Ringer-laktat.

Furosemid har vist sig at være kompatibelt med polypropylen- (PP) eller polycarbonat- (PC) sprøjter, polyethylen- (PE) eller polyvinylchlorid- (PVC) slanger og PE-, PVC- og ethylvinylacetat- (EVA) poser, når de fortyndes til koncentrationer 0,02 til 3 mg/ml med ovennævnte injektionsvæsker.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Kalceks AS

Krustpils Iela 71e

1057 Riga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65493

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. september 2024