

1. LEGEMIDLETS NAVN

Furix 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg furosemid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alle former for ødemer, også ved sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsert diurese ved intoksikasjoner. Hypertensjon hvor tiazider ikke er egnet, som ved sterkt nedsatt nyrefunksjon eller diabetes. Forsøksvis hvor andre diuretika ikke har gitt effekt. Barn: Hovedindikasjon er hjertesvikt. For øvrig er indikasjonsområdet som angitt ovenfor.

25 ml ampuller:

Sterkt nedsatt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon under 20 ml/minutt): Akutt og kronisk nyresvikt, nefrotisk syndrom. Kronisk lungeødem, refraktære ødemer ved hjertesvikt. Ved kronisk nyresvikt kan preparatet anvendes i differensialdiagnoser mellom funksjonell og organisk betinget oligoanuri.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Injeksjonsvæske anvendes ved behov for hurtig effekt eller når peroral behandling er ugjennomførbar.

Voksne

Initialt 20-40 mg (2-4 ml) langsomt intramuskulært eller intravenøst (5 mg/minutt). Kan gjentas hver 2.-3. time etter behov, hver gang økende med 20 mg.

Akutt lungeødem

40 mg (4 ml) intravenøst. Gjentas om nødvendig etter 20 minutter.

Pediatrisk populasjon

Vedlikeholdsdose: 0,4-0,6 mg/kg intravenøst eller intramuskulært (se pkt 4.4.).

Administrasjonsmåte

Gis intramuskulært eller intravenøst.

25 ml ampulle

Ved intravenøs infusjon gis initialt 250 mg (25 ml) i minst 250 ml egnet infusjonsvæske. Kan økes til 1 g furosemid per døgn i 1000 ml egnet infusjonsvæske. Infusjonshastigheten bør ikke overstige 4 mg Furix per minutt (80-90 dråper etter fortynning til 1 mg/ml). Raskere infusjon har i enkelte tilfeller medført reversibel hørselsnedsettelse.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Truende eller manifest leversvikt og leverkoma.
- Anuri som ikke har respondert på furosemid, bumetanid eller torasemid.
- Dehydrering eller hypovolemi.
- Allergi for sulfonamider.
- Alvorlig hypokalemi.
- Alvorlig hyponatremi.
- Hos pasienter med pre-komatøse eller komatøse tilstander assosiert med hepatisk encefalopati.
- Amming.
- Hypertensjon under graviditet (se pkt. 4.6).
- Ved høydosebehandling: Nyresvikt med oliguri pga. nyre og levertoksiske substanser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med stor risiko for utvikling av elektrolyttforstyrrelser eller ved hypovolemi.

Grundig monitorering er nødvendig:

- hos pasienter med hepatorenalt syndrom.
- hos pasienter med hypoproteinemi. Forsiktig dosetitrering er nødvendig.
- hos premature spedbarn. Nyrefunksjonen må overvåkes og renal ultralyd utføres.

Symptomatisk hypotensjon som fører til svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet kan forekomme hos pasienter som får behandling med furosemid, særlig hos eldre personer, pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake hypotensjon og pasienter med andre medisinske tilstander som medfører risiko for hypotensjon.

Serumkalium bør bestemmes før behandlingen startes og bør kontrolleres regelmessig, særlig ved høy dosering. Hypokalemi sees særlig hos eldre pasienter med hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon og ensidig ernæring. Man må spesielt være oppmerksom på hypokalemi hos digitaliserte pasienter.

Regelmessig monitorering av serumkalium, -natrium og kreatinin anbefales vanligvis under furosemidbehandling, særlig tett monitorering kreves hos pasienter med høy risiko for å utvikle elektrolyttforstyrrelser eller i tilfelle av betydelig økt væsketap. Hypovolemi eller dehydrering og enhver betydelig elektrolytt- og syre-base-forstyrrelse må korrigeres.

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus og urinsyregikt, da slyngediuretika kan forverre disse tilstandene. Hos pasienter disponert for urinsyregikt må urinsyrekoncentrasjonen i serum kontrolleres.

Pasienter på adekvat diuretikabehandling skal ikke stå på streng saltfattig kost, da behandlingen med slyngediuretika kan gi hyponatremi.

Urinmengden skal kontrolleres. Hos pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen kan økt urinproduksjon provosere eller forverre plagene. Derfor kreves nøye overvåkning av disse pasientene, spesielt i begynnelsen av behandlingen.

Samtidig bruk med risperidon

I placebokontrollerte studier med eldre, demente pasienter ble det sett høyere mortalitet hos de som både fikk furosemid og risperidon samtidig sammenlignet med de som fikk enten risperidon eller furosemid alene. Det er ikke gjort lignende funn ved samtidig bruk av andre diuretika (hovedsakelig tiaziddiuretika i lav dose) og risperidon.

Mekanismen bak funnet er ikke kjent, og det er ikke observert noe konsekvent mønster knyttet til dødsårsak. Forsiktighet skal utvises og nytten veies opp mot risikoen før denne kombinasjonen gis.

Uavhengig av behandling skal dehydrering unngås hos eldre pasienter med demens, da dette viste seg å være en risikofaktor for mortalitet (se pkt. 4.3).

Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De klinisk betydningsfulle interaksjonene med diuretika skyldes dels deres virkninger på elektrolytter, glukose, urinsyre og dels direkte renale legemiddelinteraksjoner via hemodynamiske, glomerulære og tubulære mekanismer.

Aminoglykosider

Furosemid kan forsterke ototoksisiteten av aminoglykosider og andre ototoksiske legemidler. Da dette kan føre til irreversibel skade, må disse legemidlene bare gis samtidig med furosemid dersom sterke medisinske grunner foreligger.

Cefalosporiner

De skadelige effektene av nefrotoksiske legemidler kan øke. Nedsatt nyrefunksjon kan utvikles hos pasienter som samtidig får høye doser av visse cefalosporiner og furosemid.

Kloralhydrat

I enkeltstående tilfeller kan intravenøs administrering av furosemid innen 24 timer etter inntak av kloralhydrat føre til rødme, svettetokter, rastløshet, kvalme, økt blodtrykk og takykardi. Samtidig bruk av furosemid og kloralhydrat anbefales derfor ikke.

Cisplatin

Det er risiko for ototoksiske effekter hvis cisplatin og furosemid gis samtidig. I tillegg kan nefrotoksisitet forsterkes hvis furosemid ikke gis i lave doser og med positiv væskebalanse når det brukes for å oppnå forsterket diurese under cisplatinbehandling.

Sukralfat

Peroral furosemid og sukralfat må ikke tas med mindre enn 2 timers mellomrom, ettersom sukralfat reduserer absorpsjonen av furosemid fra tarmen.

Litium

Furosemid reduserer utskillelsen av litium, noe som kan gi økte plasmakonsentrasjoner av litium og økt risiko for kardiotoxiske og nevrotoksiske effekter av litium. Serumlitiumverdiene må kontrolleres regelmessig ved samtidig bruk av furosemid.

Ikke-steroid-antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

Samtidig bruk av ikke-steroid-antiinflammatoriske legemidler av typen naproksen og acetylsalisylsyre kan redusere effekten av furosemid, dette muligens via hemming av prostaglandinsyntesen. Hos dehydrerte eller hypovolemiske pasienter kan ikke-steroid-antiinflammatoriske midler medføre akutt nyresvikt. Salisylattoksisitet kan øke ved samtidig bruk av furosemid.

Antiepileptika

Minsket effekt av furosemid kan inntreffe ved samtidig administrering av fenytoin. Ved samtidig bruk av furosemid og karbamazepin er det sett tilfeller av hyponatremi.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister

Pasienter som bruker diuretika kan få alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon, inklusive nyresvikt, særlig hvis ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister gis for første gang eller i økt dose. Det bør vurderes å seponere furosemid midlertidig, eventuelt å redusere dosen av furosemid i tre dager før behandlingen med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister påbegynnes eller dosen økes.

Legemidler med tubulær sekresjon

Legemidler som i likhet med furosemid gjennomgår tubulær sekresjon, kan redusere effekten av furosemid. Motsatt kan furosemid redusere den renale eliminasjonen av disse legemidlene. Ved høydosebehandling kan dette føre til økte serumnivåer med økt risiko for bivirkninger. Eks: probenecid, metotreksat, zidovudin.

Røntgenkontrastmidler

Pasienter med høy risiko for røntgenkontrastnefropati som behandles med furosemid har høyere insidens av nedsatt renal funksjon etter å ha fått røntgenkontrast enn høyrisikopasienter som bare får intravenøs væsketilførsel før de får røntgenkontrast.

Ciklosporin

Samtidig inntak av ciklosporin og furosemid er forbundet med økt risiko for giktarttritt sekundært til furosemidindusert hyperurikemi og svekkelse av renal uratutskillelse forårsaket av ciklosporin.

Kortikosteroider, karbenoksolon, lakris, avføringsmidler

Kortikosteroider, karbenoksolon eller lakris i store mengder, og langvarig bruk av avføringsmidler, kan øke risikoen for å utvikle hypokalemi.

Digitalis

Noen elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi) kan øke toksisiteten av visse andre legemidler (f.eks. digitalispreparater og legemidler som medfører forlengelse av QT-intervallet).

Antihypertensiva

Hvis antihypertensive midler, diuretika eller andre legemidler med blodtrykksenkende potensiale gis samtidig med furosemid, kan et kraftigere blodtrykksfall ventes.

Antidiabetika og sympatomimetika

Effekten av antidiabetiske legemidler og blodtrykksøkende sympatomimetika kan reduseres.

Kurare, teofyllin

Effekten av kurareliggende muskelavslappende legemidler eller teofyllin kan øke.

Risperidon

Forsiktighet skal utvises og nytten veies opp mot risikoen før kombinasjonen risperidon og furosemid gis (se pkt. 4.4).

Levotyrosin

Høye doser furosemid kan hemme binding av tyreoidhormoner til transportproteiner og dermed initialt føre til en forbigående økning av frie tyreoidhormoner, etterfulgt av en generell nedgang i totalt tyreoidhormonnivå. Nivået av tyreoidhormoner bør kontrolleres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Furosemid skal ikke brukes ved preeklampsi (se pkt. 4.3). Farmakodynamiske effekter som elektrolyttforstyrrelser, redusert plasmavolum og neonatal trombocytopeni kan være skadelig for fosteret. Behandling av gravide må bare skje på streng indikasjon. Behandling under svangerskapet krever monitorering av fosterets vekst.

Amming

Furosemid skilles ut i morsmelk hos mennesker og kan hemme laktasjonen. Det er sannsynlig at barn som ammes kan påvirkes ved terapeutiske doser. Furix skal ikke brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Pasienter bør

informeres om at Furix kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene inntreffer ved behandling med høye doser, ca. 95 % av reaksjonene er doseavhengige. Vanligst er elektrolyttforstyrrelser (ca. 5 %), hovedsakelig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon samt ved bruk av høye doser til pasienter med nyreinsuffisiens.

Bivirkningsfrekvenser i tabellen er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Hemokonstruksjon	Trombocytopeni	Leukopeni, Eosinofili	Aplastisk anemi, Hemolytisk anemi, Agranulocytose	
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergiske reaksjoner, Alvorlige anafylaktiske eller anafylaktoid reaksjoner		Forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Elektrolyttforstyrrelser, Dehydrering, Hypovolem	Hypokalemi, Hyponatremi, Hypokloremi, Retensjon av urinsyre med økt risiko for urinsyregikt,		Hyperglykemi		Metabolsk alkalose, Pseudo-Bartters syndrom ved feilbruk og/eller langvarig bruk av furosemid, Hypomagnesiemi, Hypokalsemi
Nevrologiske sykdommer		Hepatisk encefalopati hos pasienter med hepatocellulær svikt		Parestesi		Svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet, hodepine.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint			Døvhets (i enkelte tilfeller irreversibel), Reversibel nedsatt hørsel ved høye plasmakonsentrasjoner	Tinnitus		
Kar-sykdommer				Vaskulitt		Trombose tendens
Gastro-intestinale sykdommer			Kvalme	Diaré, Brekninger	Akutt pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier					Intrahepatisk kolestase, Økning av leverenzymene	
Hud- og underhudssykdommer				Kløe, Bulløse pemfigoid, Urtikaria, Erythema multiforme, Eksfoliativ dermatitt, Purpura, Fotosensibilisering		Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse, Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), Andre typer utslett og bulløse skader, Lichenoide reaksjoner.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				Interstitiell nefritt		Akutt urinretensjon hos pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen, Nefrokalsinose/nefrolitiasis hos premature spedbarn, Nyresvikt (se pkt. 4.5)
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer						Økt risiko for vedvarende patent ductus arteriosus (dersom gitt til premature spedbarn i løpet av første leveuke)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Feber		
Undersøkelser	Økt serumnivå av triglyserider og kreatinin	Økt serumnivå av kolesterol				Økt serumnivå av urea

Melding om mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Det kliniske bildet ved akutt eller kronisk overdosering avhenger først og fremst av omfanget og følgene av forstyrrelsene i elektrolytt- og væskebalansen, f.eks. hypovolemi, dehydrering, hemokonsentrasjon, hjerterytmier (inkludert AV-blokk og ventrikkelflimmer). Symptomer på disse

forstyrrelsene omfatter alvorlig hypotensjon (som kan føre til sjokk), akutt nyresvikt, trombose, delirium, paralysis flaccidus, apati og forvirring.

Ved overdosering hos barn er følgende rapportert: endret mental tilstand, hodepine, hypertoni, muskelsvakhet og kramper (sekundært til elektrolyttforstyrrelser).

Behandling

Ingen spesifikk antidot er kjent. Ved nylig inntak bør man forsøke å begrense ytterligere systemisk absorpsjon ved f.eks. magetømming eller ved å minske absorpsjonen (f.eks. med aktivt kull). Klinisk relevante forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen må korrigeres. Foruten forebyggende tiltak og behandling av alvorlige komplikasjoner forårsaket av forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen og av andre virkninger på kroppen, kan det behøves allmenn og spesifikk medisinsk overvåkning samt terapeutiske tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika. ATC-kode: C03C A01

Virkningsmekanisme

Hemmer reabsorpsjonen av natrium i hele nefronet, men hovedsakelig i oppadstigende del av Henles slynge. Også utskillelsen av kalium, kalsium og magnesium stiger. Nedsetter ikke nyregjennomblødningen. Den antihypertensive effekten varer lenger enn den diuretiske. Diuretisk virkning inntreffer i løpet av få minutter og varer ca. 2 timer.

Farmakodynamiske effekter

Slyngediuretika med kortvarig, raskt innsettende, doseavhengig effekt. Større maksimal effekt på natrium- og vannutskillelse enn tiazider og tiazidlignende diuretika. Antihypertensiv effekt. Har diuretisk virkning også ved sterkt nedsatt glomerulusfiltrasjon. Leverskade nedsetter ikke effekten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

God. Ved uttalt ødem synes absorpsjonen i mage-tarm-kanalen å kunne nedsettes noe.

Distribusjon

Proteinbinding: Normalt høy, 95-99 %, ved nedsatt nyrefunksjon noe lavere.

Biotransformasjon

Metaboliseres kun i liten grad.

Eliminasjon

Halveringstid: Normalt ca. 1 time. Hos nyre-insuffisiente kan den være 3-5 ganger forlenget, i enkelte tilfeller opp til 24 timer. Ca. 2/3 utskilles i urin, resten i feces. Elimineringen avsluttes innen et døgn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydroksid 1,30 mg

Natriumklorid 8 mg
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Injeksjonsvæsken er alkalisk og uforlikelig med sure oppløsninger med stor bufferkapasitet eller farmaka som ikke tåler alkalisk miljø. Må ikke infunderes sammen med andre farmaka.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller à 10 x 5 x 2 ml og 10 x 5 x 25 ml.

Kodering:

2 ml: grå kodering

25 ml: ingen kodering

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr 6816

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mai 1983

Dato for siste fornyelse: 04. mai 2008

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021