

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 10 mg furosemidia.
Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 20 mg furosemidia.
Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 40 mg furosemidia.
Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 50 mg furosemidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium.
Yksi ml liuosta sisältää 3,686 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf.).
Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.
pH: 8,0–9,3.
Osmolaliteetti: 260–310 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos on tarkoitettu käytettäväksi silloin, kun suun kautta annettavalla furosemidilla ei saada aikaan riittävä diureesia tai kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen. Käyttöaiheet ovat:

- sydän- tai maksasairauteen liittyvät turvotukset ja/tai askites
- munuaissairauteen liittyvät turvotukset
- keuhkopöhö (esim. akuutissa sydämen vajaatoiminnassa)
- hypertensiivinen kriisi (muiden hoitotoimenpiteiden lisänä)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus määritetään yksilöllisesti, pääasiassa hoidon onnistumisesta riippuen. On aina käytettävä pienintä annosta, joka tarvitaan halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Annostus

Aikuiset

Sydän- tai maksasairauteen liittyvät turvotukset ja/tai askites

Aloitusannos on 2–4 ml i.v. (vastaa 20–40 mg furosemidia). Jos nesteenpoisto on vaikeaa, tämä annos voidaan toistaa sopivin välein, kunnes diureesi alkaa.

Munuaissairauteen liittyvät turvotukset

Aloitusannos on 2–4 ml i.v. (vastaa 20–40 mg furosemidia). Jos nesteenpoisto on vaikeaa, tämä annos voidaan toistaa sopivin välein, kunnes diureesi alkaa.

Nefroottisen oireyhtymän yhteydessä annos on määritettävä varoen haittavaikutusten lisääntymisen riskin vuoksi.

Keuhkopöhö (esim. akuutin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä)

Käytetään muiden hoitotoimenpiteiden yhteydessä. Aloitusannos on 2–4 ml i.v. (vastaa 20–40 mg furosemidia).

Jos diureesi ei lisäännä, annos toistetaan 30–60 minuutin kuluttua, tarpeen mukaan kaksinkertaisena.

Hypertensiivinen kriisi

Annos on 2–4 ml (vastaa 20–40 mg furosemidia) muiden hoitotoimenpiteiden lisänä.

Furosemidin enimmäisannos aikuisille on 1 500 mg vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Furosemidin parenteraalista antoa imeväisille ja alle 15-vuotiaille lapsille käytetään vain poikkeuksellisesti uhkaavissa tilanteissa. Keskimääräinen vuorokausiannos on 0,5 mg furosemidia/painokilo. Poikkeustapauksissa furosemidia voidaan antaa enintään 1 mg/painokilo i.v.

Iäkkäät

Suosittelu aloitusannos on 20 mg/vrk ja annosta suurennetaan asteittain, kunnes saavutetaan haluttu vaste.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini >442 mikromolia/l [>5 mg/dl]), furosemidin injektio-/infuusionopeus saa olla enintään 0,25 ml/min (vastaa 2,5 mg furosemidia minuutissa).

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusionestettä, liuos annetaan pääsääntöisesti laskimoon. Poikkeustapauksissa, joissa anto suun kautta tai laskimoon ei ole mahdollista, Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan antaa lihakseen, mutta ei akuuteissa tilanteissa (esim. keuhkopöhössä) eikä suuremmilla annoksilla.

Furosemidin parenteraalinen anto on aiheellista ainoastaan tapauksissa, joissa anto suun kautta ei ole mahdollista tai tehokasta (esim. potilailla, joilla imeytyminen suolesta on heikkoa) tai jos halutaan nopea vaikutus.

Parhaan mahdollisen tehon saavuttamiseksi ja vastavaikutusten torjumiseksi, jatkuvaa furosemidi-infuusiota olisi pidettävä suositeltavampana kuin toistettuja injektioita.

Furosemidin parenteraalisesta käytöstä olisi siirryttävä suun kautta antoon niin pian kuin hoitotilanne sen sallii.

Laskimoon annettava furosemidi on annettava hitaasti. Injektionesteen antonopeus saa olla enintään 0,4 ml (vastaa 4 mg furosemidia) minuutissa. Tapauksissa, jotka vaativat annoksen suurentamista 25 ml:aan (vastaa 250 mg furosemidia), tämä annos on annettava ruiskupumpun kautta. Liuos voidaan tarpeen vaatiessa laimentaa (ks. kohta 6.6).

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusionestettä, liuos ei saa antaa muihin lääkeaineisiin sekoitettuna samassa ruiskussa.

On huolehdittava siitä, että käytettävän liuoksen pH on kevyesti alkalinen tai neutraali (pH-arvoltaan vähintään 7). Happamia liuoksia ei saa käyttää, sillä vaikuttava aine saattaa saostua.

Käytön kesto

Käytön kesto riippuu sairauden luonteesta ja vaikeusasteesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys furosemidille, sulfonamideille (mahdollinen ristiallergia furosemidin kanssa) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Munuaisten vajaatoiminta ja anuria, johon ei saada vastetta furosemidihoidolla.
- Munuaisten vajaatoiminta munuaisten tai hepatotoksisten aineiden aiheuttaman myrkytyksen seurauksena.
- Maksakoomaan liittyvä munuaisten vajaatoiminta.
- Hepaattiseen enkefalopatiaan liittyvä hepaattinen prekooma ja kooma.
- Vaikea hypokalemia (ks. kohta 4.8).
- Vaikea hyponatremia.
- Hypovolemia tai kuivuminen.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huolellinen seuranta on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- hypotensio;
- oirehtiva tai piilevä diabetes mellitus (säännöllinen verensokeritason seuranta on tarpeen);
- kihti (säännöllinen seerumin virtsahappopitoisuuden seuranta on tarpeen);
- virtsanvirtauksen este (esim. prostatahypertrofia, hydronefroosi, virtsanjohtimen ahtauma);
- hypoproteinemia, esim. nefroottisessa oireyhtymässä (huolellinen annoksen titraus on tarpeen);
- hepato-renaalinen oireyhtymä (samanaikainen nopeasti etenevä munuaisten vajaatoiminta ja vaikea maksasairaus, esim. maksakirroosi);
- vaikean hypotensiokohtauksen vaara, esim. aivoverisuonitautia tai sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla;
- keskokset (nefrokalsinoosin/nefrolitiaasin kehittymisen vaara; munuaisten toimintaa on seurattava ja tehtävä ultraäänitutkimus).

Keskosille, joilla on hengitysvaikeusoireyhtymä, furosemidihoito ensimmäisten elinviikkojen aikana voi lisätä avoimen valtimotiehyen riskiä.

Furosemidihoito voi aiheuttaa heitehuimausta, pyörtymisen tai tajunnanmenetyksen aiheuttavaa oireista hypotensiota, etenkin, jos potilas on iäkäs, käyttää muita mahdollisesti verenpainetta alentavia lääkkeitä tai jos hänellä on jokin muu, hypotensiolle altistava sairaus.

Potilailla, joilla on virtsaamishäiriöitä (esim. prostatahypertrofia), furosemidia voi käyttää vain, jos virtsan vapaa kulku on turvattu, sillä äkillinen diureesi saattaa johtaa virtsaumpeen ja rakon ylivenyttymiseen.

Furosemidi lisää natriumin ja kloridin – ja tämän seurauksena veden – eritystä. Myös muiden elektrolyyttien (etenkin kaliumin, kalsiumin ja magnesiumin) erityys lisääntyy. Seerumin elektrolyyttien säännöllinen tarkkailu on aiheellista, koska neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä esiintyy usein furosemidihoidon aikana lisääntyneen elektrolyyttien erityksen johdosta. Seerumin elektrolyyttien (etenkin kaliumin, natriumin, kalsiumin), bikarbonaatin, kreatiniinin, urean ja virtsahapon sekä verensokerin säännöllinen tarkkailu on tarpeen, etenkin Furosemide Kalceks - valmisteen pitkään jatkuvassa käytössä.

Erityisen tiivis tarkkailu on tarpeen, jos potilaalla on suuri elektrolyyttihäiriöiden kehittymisen riski tai vaikea-asteisempi nestehukka (esim. oksentelusta, ripulista tai runsaasta hikoilusta johtuen).

Hypovolemia tai kuivuminen sekä mikä tahansa merkittävä elektrolyytti- tai happo-emästatasapainon häiriö on korjattava. Tämä saattaa edellyttää furosemidihoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Elektrolyyttitasapainohäiriöiden mahdolliseen kehittymiseen vaikuttavat taustalla olevat perussairaudet (esim. maksakirroosi, sydämen vajaatoiminta), samanaikaisesti käytetyt lääkkeet (ks. kohta 4.5) ja ruokavalio.

Lisääntyneen virtsanerityksen aiheuttama painon lasku ei saisi olla yli 1 kg/vrk, riippumatta virtsanerityksen asteesta.

Samanaikainen käyttö risperidonin kanssa:

Iäkkäille dementiapotilaille tehdyissä risperidonia koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittyi suurempi kuolleisuus (7,3 %, keski-ikä 89 vuotta, ikäväli 75–97 vuotta) verrattuna pelkkään risperidoniin (3,1 %, keski-ikä 84 vuotta, ikäväli 70–96 vuotta) tai pelkkään furosemidiin (4,1 %, keski-ikä 80 vuotta, ikäväli 67–90 vuotta).

Risperidonin ja muiden diureettien (lähinnä pieninä annoksina annettujen tiatsididiureettien) samanaikaiseen käyttöön ei liittynyt vastaavia löydöksiä.

Selittävää patofysiologista mekanismia ei ole löydetty eikä yhdenmukaista kuolinsyytä ole todettu. Käytettäessä risperidonia yhdessä tai samanaikaisesti furosemidin kanssa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Lääkityksestä riippumatta kuivuminen oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla (ks. kohta 4.3).

Systeemisen lupus erythematosuksen paheneminen tai sairauden aktivoituminen on mahdollista.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampullia kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Glukokortikoidit, karbenoksoloni, laksatiivit ja lakritsi

Furosemidin samanaikainen käyttö glukokortikoidien, karbenoksolonin tai laksatiivien kanssa voi johtaa kaliumvajeeseen ja lisätä hypokalemian kehittymisen riskiä. Tältä osin suuret lakritsimäärät vaikuttavat karbenoksolonin tavoin.

Tulehduskipulääkkeet ja suuriannoksiset salisylaattit

Tulehduskipulääkkeet (esim. indometasiini ja asetyyylisalisyylihappo) voivat vähentää furosemidin vaikutusta. Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan potilailla, joille on kehittynyt hypovolemiaa tai elimistön kuivumista furosemidihoidon aikana. Suuriannoksisten salisylaattien toksisuus voi voimistua samanaikaisessa käytössä furosemidin kanssa.

Lääkkeet, jotka erittyvät merkittävässä määrin munuaistubulusten kautta

Probenesidi, metotreksaatti ja muut lääkkeet, jotka furosemidin lailla erittyvät merkittävässä määrin munuaistubulusten kautta, voivat vähentää furosemidin vaikutusta.

Vastaavasti furosemidi voi vähentää probenesidin ja metotreksaatin eliminaatiota munuaisista. Hoito suurilla annoksilla (varsinkin jos sekä furosemidin että toisen lääkeaineen annos on suuri) voi johtaa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen seerumissa ja lisätä furosemidin tai samanaikaisen muun lääkityksen haittavaikutusten riskiä.

Fenytoiini

Furosemidin vaikutuksen on havaittu heikkenevän samanaikaisessa käytössä fenytoiinin kanssa.

Sydänglykosidit ja muut lääkkeet, jotka voivat pidentää QT-aikaa

Samanaikaisessa käytössä sydänglykosidien kanssa, on pidettävä mielessä, että jos potilaalle kehittyy hypokalemia ja/tai hypomagnesemia furosemidihoidon aikana, sydänlihaksen herkkyys glykosideille lisääntyy.

Kammiorytmihäiriöiden (*torsade de pointes* mukaan lukien) vaara on suurempi, kun furosemidia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa pitkä QT-oireyhtymän (esim. terfenadini, jotkut luokan I ja luokan III rytmihäiriölääkkeet) sekä elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä.

Nefrotoksiset lääkkeet

Furosemidi voi voimistaa nefrotoksisten lääkkeiden haitallisia vaikutuksia (esim. antibiootit, kuten aminoglykosidit, kefalosporiinit, polymyksiinit).

Munuaisten toiminta voi heikentyä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti furosemidilla ja suurilla annoksilla tiettyjä kefalosporiineja.

Jos furosemidia käytetään tehostettuun diureesiin sisplatiinihoidon aikana, furosemidia saa antaa vain pieninä annoksina (esim. 40 mg potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali) ja jos nestetasapaino on positiivinen. Muutoin sisplatiinin nefrotoksisuus voi lisääntyä.

Ototoksiset lääkkeet

Aminoglykosidien (esim. kanamysiini, gentamysiini, tobramysiini) ja muiden ototoksisten lääkkeiden ototoksisuus saattaa lisääntyä yhteisannossa furosemidin kanssa. Mahdolliset kuulohäiriöt saattavat olla korjautumattomia. Yllä mainittujen lääkkeiden samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä.

Kuulovaurion mahdollisuus on otettava huomioon sisplatiinin ja furosemidin samanaikaisessa käytössä.

Litium

Furosemidin ja litiumin samanaikainen anto johtaa litiumin sydän- ja hermotoksisten vaikutusten voimistumiseen litiumin vähentyneen erityksen vuoksi. Tämän takia litiumin plasmapitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa tätä lääkeyhdistelmää saavilla potilailla.

Verenpainelääkkeet

Jos muita verenpainelääkkeitä, diureetteja tai verenpainetta mahdollisesti alentavia lääkevalmisteita annetaan yhdessä furosemidin kanssa, odotettavissa on suhteellisen jyrkkä verenpaineen lasku.

ACE:n estäjät ja angiotensiini-II-reseptorin antagonistit

Vaikeita hypotensiivisiä kohtauksia tai jopa sokkia ja munuaistoiminnan heikkenemistä (yksittäisissä tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa) on havaittu, varsinkin kun ACE:n estäjää tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistia on annettu ensimmäistä kertaa tai suurempana annoksena ensimmäistä kertaa. Mikäli mahdollista, furosemidihoito olisi sen vuoksi keskeytettävä tilapäisesti tai ainakin sen annosta pienennettävä kolmen päivän ajaksi, ennen kuin hoito ACE:n estäjällä tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistilla aloitetaan tai sen annosta suurennetaan.

Teofylliini ja kuraretyypiset lihasrelaksantit

Teofylliinin ja kuraretyypisten lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua furosemidin vaikutuksesta.

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden vaikutus voi heikentyä samanaikaisessa käytössä furosemidin kanssa.

Sympatomimeetit

Sympatomimeettien (esim. adrenaliini, noradrenaliini) verenpainetta kohottava vaikutus voi heikentyä samanaikaisessa käytössä furosemidin kanssa.

Risperidoni

Käytettäessä risperidonia yhdessä tai samanaikaisesti furosemidin tai muiden voimakkaiden diureettien kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä (ks. kohdasta 4.4 tietoja furosemidia ja risperidonia samanaikaisesti käyttävien iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta).

Levotyroksiini

Suuret furosemidiannokset saattavat estää tyroksiinin sitoutumista kuljetusproteiineihin. Tästä voi aluksi olla seurauksena väliaikainen vapaan tyroksiinin lisääntyminen ja sen jälkeen tyroksiinin kokonaispitoisuuden lasku. Tyroksiinin pitoisuuksia on tarkkailtava.

Muut yhteisvaikutukset

Siklosporiini A:n ja furosemidin samanaikaiseen käyttöön liittyy lisääntynyt kihtiartriitin riski furosemidin aiheuttaman hyperurikemian ja siklosporiinin käyttöön liittyvän uraattien riittämättömän munuaiserityksen seurauksena.

Potilailla, joilla on suuri röntgenvarjoaineiden aiheuttaman munuaisvaurion vaara, esiintyi munuaistoiminnan heikkenemistä useammin furosemidihoidon yhteydessä varjoainetutkimuksen jälkeen kuin riskipotilailla, jotka saivat pelkästään laskimonsisäistä nesteytystä ennen varjoainetutkimusta.

Furosemidin laskimoon annon jälkeen saattaa yksittäisissä tapauksissa esiintyä kuumuuden tunnetta, hikoilua, levottomuutta, pahoinvointia, hypertensiota ja takykardiaa 24 tunnin sisällä kloraalihydraatin ottamisesta. Furosemidin ja kloraalihydraatin samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Furosemidi läpäisee istukan. Sen vuoksi sitä tulisi käyttää raskauden aikana vain lyhytaikaisesti ja vain erityisen huolellisen käyttöaiheen tarkistuksen jälkeen.

Diureetit eivät sovellu hypertension ja turvotuksen rutiinihoitoon raskauden aikana, koska ne heikentävät istukan verenkiertoa ja tästä johtuen sikiön kasvua.

Jos furosemidin anto on tarpeen sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan hoitoon, sen käyttö raskauden aikana vaatii elektrolyyttien, hematokriitin ja sikiön kasvun tiivistä seuranta.

Furosemidin osalta on keskusteltu mahdollisesta bilirubiinin syrjäytymisestä albumiinista ja siten suurentuneesta kernikteruksen riskistä hyperbilirubinemiassa.

Furosemidi läpäisee istukan ja saavuttaa saman pitoisuuden napanuoran veressä kuin äidin seerumissa (100 %). Tähän mennessä ihmisillä ei ole raportoitu epämuodostumia, jotka mahdollisesti liittyisivät furosemidialtistukseen. Kokemusta ei kuitenkaan ole riittävästi mahdollisten alkioon/sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten luotettavaksi arvioimiseksi. Furosemidi saattaa stimuloida sikiön virtsaneritystä *in utero*. Virtsakivitautia on havaittu esiintyneen furosemidihoidoa saaneilla keskosilla.

Imetys

Furosemidi erittyy ihmisen rintamaitoon ja estää maidoneritystä. Sen vuoksi imettäville äideille ei saa antaa furosemidihoidoa. Tarvittaessa imetys on keskeytettävä (ks. myös kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ohjeiden mukaan käytettynäkin tämä lääkevalmiste saattaa vaikuttaa reaktionopeuteen siinä määrin, että se heikentää ajokykyä, koneiden käyttökykyä ja kykyä suorittaa vaarallisia tehtäviä, etenkin hoidon alussa, annosta suurennettaessa tai lääkitystä muutettaessa ja alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kirjallisuudesta saatuihin tietoihin ja liittyvät tutkimuksiin, joissa kaikkiaan 1 387 potilasta sai furosemidihoidoa eri annostuksilla ja eri käyttöaiheisiin.

Veri ja imukudos

Yleinen: veren väkevöityminen (liiallisen diureesin johdosta).

Melko harvinainen: trombosytopenia.

Harvinainen: eosinofilia, leukopenia.

Hyvin harvinainen: hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.

Agranulosytoosin oireita voivat olla kuume ja vilunväristykset, limakalvomuutokset ja kurkkukipu.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: allergiset limakalvo-iho-reaktiot (ks. ”Iho ja ihonalainen kudus”).

Harvinainen: vaikeat anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki (hoito, ks. kohta 4.9). Sokin ensioireita ovat ihoreaktiot, kuten ihon lehahtelu tai nokkosihottuma, levottomuus, päänsärky, hikoilu, pahoinvointi, syanoosi.

Tuntematon: lupus erythematosuksen paheneminen tai aktivoituminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus (ks. kohta 4.4)

Hyvin yleinen: elektrolyyttihäiriöt (symptomaattiset häiriöt mukaan lukien), kuivuminen ja hypovolemia (etenkin iäkkäillä potilailla), veren triglyseridien lisääntyminen.

Yleinen: hyponatremia ja hypokloremia (etenkin rajoitetun suolan saannin yhteydessä), hypokalemia (etenkin samanaikaisen vähentyneen kaliumin saannin ja/tai lisääntyneen kaliumhukan yhteydessä, esim. oksentelun tai kroonisen ripulin vuoksi), veren kolesterolipitoisuuden lisääntyminen, veren virtsahappopitoisuuden lisääntyminen ja kihtiin puhkeaminen.

Yleisesti havaittuja hyponatremian oireita ovat apaattisuus, pohjekrampit, ruokahaluttomuus, heikkous, uneliaisuus, oksentelu, ja sekavuustila.

Hypokalemia voi ilmetä hermo-lihas-oireina (lihassetheikkous, pareesia, pareesi), suolioireina (oksentelu, ummetus, meteorismi), munuaisiin liittyvinä oireina (polyuria, polydipsia) ja sydänoireina (impulssimuodostus- ja johtumishäiriöt). Huomattavasta kaliumhukasta voi olla seurauksena paralyttinen ileus tai tajunnan heikkeneminen ja jopa kooma.

Melko harvinainen: glukoositoleranssin huononeminen ja hyperglykemia. Diabetespotilailla tämä saattaa johtaa metabolisen tilan pahenemiseen. Piilevä diabetes mellitus voi muuttua oirehtivaksi (ks. kohta 4.4).

Tuntematon: hypokalsemia, hypomagnesemia, metabolinen asidoosi, pseudo-Bartter-oireyhtymä (liittyy furosemidin väärinkäyttöön ja/tai pitkäaikaiseen käyttöön).

Hypokalsemia voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tetaniaa.

Hypomagnesemian seurauksena on harvinaisissa tapauksissa havaittu tetaniaa tai sydämen rytmihäiriöitä.

Hermosto

Yleinen: hepaattinen enkefalopatia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Harvinainen: parestesiat.

Tuntematon: heitehuimaus, pyöräytyks ja tajunnan menetys, päänsärky.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: kuulohäiriöt, useimmiten korjautuvat, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka kärsivät hypoproteiniemiasta (esim. nefroottisessa oireyhtymässä) ja/tai jos laskimoinjektiot annetaan liian nopeasti.

Kuurous (joskus korjautumaton).

Harvinainen: tinnitus.

Verisuonisto

Hyvin yleinen (laskimoinfuusioiden yhteydessä): hypotensio ja siihen liittyvä ortostaattinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Harvinainen: vaskuliitti.

Tuntematon: tromboosi (etenkin iäkkäillä potilailla).

Jos diureesi on liiallista, saattaa esiintyä verenkierto-ongelmia (verenkierron romahtaminen mukaan lukien), etenkin iäkkäillä potilailla ja lapsilla. Niiden oireita ovat pääasiassa päänsärky, heitehuimaus, näköhäiriöt, suun kuivuminen ja jano, hypotensio sekä ortostaattinen dysregulaatio.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: pahoinvointi.
Harvinainen: oksentelu, ripuli.
Hyvin harvinainen: akuutti haimatulehdus.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: maksansisäinen kolestaasi, transaminaasien lisääntyminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: kutina, nokkosihottuma, ihottumat, bulloosi dermatiitti, erythema multiforme, pemfigoidi, eksfoliatiivinen dermatiitti, purppura, valoherkkyys.

Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), lääkeihottuma ja siihen liittyvät eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS), likenoidit reaktiot.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: raskaudenmyrkytyksiä on raportoitu, usein vaikean hypokalemian yhteydessä (ks. kohta 4.3)

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen: veren kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen.

Yleinen: virtsan tilavuuden lisääntyminen.

Harvinainen: tubulointerstiaalinen nefriitti.

Tuntematon: virtsan natriumpitoisuuden lisääntyminen, virtsan kloridipitoisuuden lisääntyminen, veren ureapitoisuuden lisääntyminen, virtsateiden ahtautumisen oireet (esim. potilailla, joilla on prostatahypertrofia, hydronefroosi, virtsanjohtimen ahtauma) ja jopa virtsaretentio toissijaisten komplikaatioiden yhteydessä (ks. kohta 4.4), nefrokalsinoosi ja/tai nefrolitiaasi keskosilla (ks. kohta 4.4), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Tuntematon: lisääntynyt avoimen valtimotiehyen riski, kun keskosille annetaan furosemidihoitoa ensimmäisten elinviikkojen aikana.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: kuume.

Tuntematon: paikalliset reaktiot, kuten kipu lihakseen annetun injektion jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

a) Yliannostuksen oireet

Akuutin tai kroonisen yliannostuksen kliininen kuva riippuu elektrolyytti- ja nestehukan asteesta. Yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota, ortostaattista dysregulaatiota, elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hyponatremia, hypokloremia) tai alkaloosia. Vaikea-asteisemmän nestehukan seurauksia saattavat olla hypovolemia, kuivuminen, verenkierron romahtaminen, veren väkevöityminen ja siihen liittyvä tromboositaipumus. Nopea nesteen ja elektrolyyttien menetys saattaa

aiheuttaa sekavuustiloja. Harvinaisissa tapauksissa voi kehittyä anafylaktinen sokki (oireet: hikoilu, pahoinvointi, syanoosi, vaikea-asteinen hypotensiokohtaus, tajunnan heikkeneminen tai jopa kooma).

b) Hoitotoimenpiteet yliannostuksessa

Yliannostustapauksessa tai hypovolemian merkkien ilmetessä (hypotensio, ortostaattinen dysregulaatio), hoito Furosemide Kalceks -valmisteella on lopetettava välittömästi.

Elintoimintojen seurannan lisäksi seuraavia seikkoja on seurattava toistuvasti ja mahdolliset poikkeavuudet korjattava asianmukaisella tavalla: neste- ja elektrolyyttitasapaino, happo-emästasapaino, verensokeri ja virtsa-aineet.

Virtsamishäiriöistä (esim. prostatahypertrofiasta) kärsivien potilaiden virtsan vapaa kulku on turvattava, sillä äkillinen diureesi voi johtaa virtsaumpeen ja rakon ylivenyttymiseen.

Hypovolemian hoito: nestetilavuuden korvaaminen.

Hypokalemian hoito: kaliumin korvaaminen.

Verenkierron romahtamisen hoito: sokkiasento ja tarvittaessa sokkihoito.

Hätätoimenpiteet anafylaktisen sokin ilmetessä

Heti sokin ensioireiden ilmaantuessa (esim. ihoreaktiot, kuten nokkosihottuma tai ihon lehahtelu, levottomuus, päänsärky, hikoilu, pahoinvointi, syanoosi):

- Keskeytä injektion/infuusion anto, pidä laskimoyhteys avoimena.
- Tavanomaisten hätätoimenpiteiden lisäksi: Trendelenburg-asento (jalat päätä korkeammalla), avoimien hengitysteiden varmistaminen, hapen anto.
- Tarvittaessa on suoritettava muita toimenpiteitä, kuten esim. tehohoitoimenpiteitä tapauksesta riippuen (adrenaliinin anto, nestekorvaushoidot, glukokortikoidit, jne.)

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: korkeakattoiset diureetit, sulfonamidit, tavalliset, ATC-koodi: C03CA01

Furosemidi on tehokas, lyhyt- ja nopeavaikutteinen loop-diureetti. Estämällä $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -ionien kuljetusjärjestelmää, se estää näiden ionien reabsorptiota Henlen lingon nousevan osan luminaalisella solukalvolla. Tämän seurauksena erittyneen natriumin fraktio natriumin määrä glomerulusfiltraatiossa voi olla jopa 35 %. Natriumin lisääntyneen erityksen seurauksena sekä virtsaneritys että kaliumin (K^+) erityks distaalisisissa tubuluksissa lisääntyvät osmoottisesti sitoutuneen veden toissijaisena vaikutuksena. Myös Ca^{2+} ja Mg^{2+} -ionien erityks lisääntyy. Edellä mainittujen elektrolyyttien menetyksen lisäksi voi esiintyä myös virtsahapon erityksen vähenemistä ja happo-emästasapainon häiriöitä, jotka saattavat kehittyä metaboliseksi alkaloosiksi.

Furosemidi katkaisee tubuloglomerulaarisen takaisinsyöttömekanismin macula densassa. Näin ollen salureettinen vaikutus ei heikkene.

Furosemidi saa aikaan annosriippuvaisen reniini-angiotensiiini-aldosteroni-järjestelmän stimulaation.

Sydämen vajaatoiminnassa furosemidi aiheuttaa sydämen esikuormituksen akuutin pienenemisen (laajentamalla verisuonia). Prostaglandiinit näyttävät toimivan tämän varhaisen verisuonivaikutuksen välittäjinä, joka on riippuvainen riittävästä munuaistoiminnasta reniini-angiotensiiini-järjestelmän aktivaation avulla sekä häiriintymättömästä prostaglandiinisynteesistä.

Furosemidin hypotensiivinen vaikutus johtuu lisääntyneestä natriumkloridin erityksestä ja verisuonten sileiden lihasten heikentyneestä vasteesta verisuonia supistaville ärsykkeille, sekä veritilavuuden pienenemisestä.

5.2 Farmakokineetiikka

Furosemidin vaikutuksen voidaan odottaa alkavan 2–15 minuutin kuluessa laskimonsisäisestä annosta.

Furosemidin sitoutumisaste proteiineihin on noin 95 %. Munuaisten vajaatoiminnassa se saattaa pienentyä jopa 10 prosentilla. Furosemidin jakautumistilavuus on 0,2 l/painokilo (vastasyntyneillä 0,8 l/painokilo).

Furosemidi metaboloituu vain vähäisessä määrin maksassa (noin 10 %) ja erittyy suurelta osin muuttumattomassa muodossa. Eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta (kaksi kolmasosaa) sekä sapen ja ulosteiden kautta (yksi kolmasosa).

Eliminaation puoliintumisaika on noin 1 tunti potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Se saattaa pidentyä jopa 24 tuntiin terminaalisisessä munuaisten vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti oraallinen toksisuus oli vähäistä kaikilla tutkituilla lajeilla. Kroonisen toksisuuden tutkimuksissa rotilla ja koirilla ilmeni munuaismuutoksia (mm. fibroottista degeneraatiota ja kalkkeutumia).

In vitro- ja *in vivo* -genotoksisuusmäärityksissä ei havaittu mitään kliinisesti merkittäviä viitteitä furosemidin mahdollisista genotoksisista vaikutuksista.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu mitään viitteitä mahdollisista tuumorigeenisistä vaikutuksista.

Suurten annosten annon jälkeen tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotan sikiöillä esiintyi erilaistuneiden glomerulusten määrän vähenemistä ja lapaluun, olkaluun ja kylkiluiden luustoanomaliaita (hypokalemian aiheuttamia). Hydronefroosia esiintyi hiiren ja kanin sikiöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Happamia, lievästi happamia tai merkittävän puskurointikapasiteetin omaavia injektio-/infuusionesteitä, liuos ei saa sekoittaa Furosemide Kalceks injektio-/infuusionesteitä, liuos kanssa. Tällaiset seokset siirtävät pH-arvoja happamuuden rajoille ja furosemidi, joka on huonosti liukeneva, saostuu kiteiseksi sakaksi.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Silikoniset letkut eivät sovellu tämän lääkevalmisteen antoon.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Ensiavaamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina (käyttökelpoisena) 48 tunnin ajan, kun liuosta säilytetään 25 °C:ssa ja 2 °C–8 °C:ssa, suojattu valolta. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis-/laimentamismenetelmä estä mikrobikontaminaation vaaraa. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml, 4 ml tai 5 ml liuosta kellanruskeissa, tyyppin I lasista valmistetuissa ampulleissa, joissa on yksipisteinen katkaisukohta.

Ampullit on merkitty värirenkaalla.

Ampullit on pakattu suojakalvoon. Suojakalvo on laitettu pahvikoteloon.

Pakkauskoot:

5, 10, 25 tai 50 ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos siinä näkyy pilaantumisen merkkejä (esim näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia).

Valmisteen laimentamiseen voidaan käyttää seuraavia liuoksia:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- Ringerin liuos
- Ringerin laktaattiliuos

Edellä mainituilla injektioneiteillä/liuoksilla 0,02–3 mg/ml:n pitoisuuksiin laimennetun furosemidin on osoitettu olevan yhteensopiva polypropyleenista (PP) tai polykarbonaatista (PC) valmistettujen ruiskujen, polyeteenistä (PE) tai polyvinylikarbonaatista (PVC) valmistettujen letkujen, ja PEstä, PVCstä ja etyylivinyliasetaatista (EVA) valmistettujen pussien kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.08.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg furosemid.
En ampull med 2 ml innehåller 20 mg furosemid.
En ampull med 4 ml innehåller 40 mg furosemid.
En ampull med 5 ml innehåller 50 mg furosemid.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium.

Varje ml lösning innehåller 3,686 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).
Klar, färglös eller nästan färglös lösning, utan synliga partiklar.
pH mellan 8,0 och 9,3
Osmolalitet 260-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är indicerat när adekvat diures inte uppnås med oral administrering av furosemid eller när oral användning inte är möjlig:

- ödem och/eller ascites sekundära till hjärt- eller leversjukdomar
- ödem sekundära till njursjukdomar
- lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)
- hypertensiv kris (i tillägg till andra behandlingsåtgärder).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen ska fastställas individuellt, främst beroende på behandlingens framgång. Den lägsta dosen vid vilken den önskade effekten erhålls ska alltid användas.

Dosering

Vuxna

Ödem och/eller ascites sekundära till hjärt- eller leversjukdomar

Initial dos 2-4 ml (motsvarande 20-40 mg furosemid) i.v. För ödem som är svåra att mobilisera kan denna dos upprepas med lämpliga mellanrum tills diures inträder.

Ödem sekundära till njursjukdomar

Initial dos 2-4 ml (motsvarande 20-40 mg furosemid) i.v. För ödem som är svåra att mobilisera kan denna dos upprepas med lämpliga mellanrum tills diures inträder.

Vid nefrotiska symtom måste dosen fastställas med försiktighet på grund av risken för en ökning av biverkningar.

Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)

Använd tillsammans med andra terapeutiska åtgärder. Initial dos 2-4 ml (motsvarande 20-40 mg furosemid) i.v.

Om diures fortfarande inte inträffar, upprepa efter 30-60 minuter, vid behov med dubbel dos.

Hypertensiv kris

Dosen är 2-4 ml (motsvarande 20-40 mg furosemid) i tillägg till andra behandlingsåtgärder.

Hos vuxna ska den maximala dygnsdosen furosemid inte överstiga 1500 mg.

Pediatrisk population

Spädbarn och barn under 15 år ska ges furosemid parenteralt endast i undantagsfall i hotande situationer. Den genomsnittliga dygnsdosen är 0,5 mg furosemid/kg kroppsvikt. I undantagsfall kan upp till 1 mg furosemid/kg kroppsvikt injiceras i.v.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt (serumkreatinin > 442 mikromol/l [> 5 mg/dl]), ska injektions-/infusionshastigheten, lösning inte överskrida 0,25 ml lösning per minut (motsvarande 2,5 mg furosemid per minut).

Administreringssätt

Intravenöst eller intramuskulärt.

I regel administreras Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning intravenöst. I undantagsfall, när varken oral eller intravenös administrering är möjlig, kan Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning administreras intramuskulärt. Dock inte vid akuta situationer (t.ex. inte vid lungödem) och inte i hög dos.

Parenteral administrering av furosemid är endast indicerad om oral administrering inte är möjlig eller inte effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller om en snabb effekt är nödvändig.

För att uppnå maximal effekt och hämma motreglering är en kontinuerlig furosemidinfusion att föredra framför upprepade injektioner.

Parenteral administrering ska bytas till oral administrering så snart som möjlig.

Furosemid ska injiceras långsamt vid intravenös behandling. En injektionshastighet på 0,4 ml injektionsvätska, lösning (motsvarande 4 mg furosemid) per minut får inte överskridas.

Vid de fall där en dosökning till 25 ml är nödvändig (motsvarande 250 mg furosemid) ska denna dos administreras via en sprutpump. Vid behov kan lösningen spädas (se avsnitt 6.6).

Furosemide Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska aldrig ges i samma spruta som andra läkemedel.

Det är viktigt att se till att lösningen som används är svagt basisk till neutral (pH inte lägre än 7). Sura lösningar får inte användas, eftersom den aktiva substansen kan fällas ut.

Behandlingstid

Behandlingstiden beror på sjukdomens typ och svårighetsgrad.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot furosemid, sulfonamider (möjlig korsallergi med furosemid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Njursvikt med anuri som inte svarar på furosemidbehandling.
- Njursvikt till följd av förgiftning av nefrotoxiska eller hepatotoxiska medel.
- Njursvikt i samband med levern koma.
- Koma och leverkoma i samband med leverencefalopati.
- Svår hypokalemi (se avsnitt 4.8).
- Svår hyponatremi.
- Hypovolemi eller uttorkning.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann övervakning krävs i följande fall:

- hypotoni;
- manifest eller latent diabetes mellitus (regelbundna kontroller av blodsockernivåer krävs);
- gikt (regelbundna kontroller av urinsyranivåer);
- obstruktion av urinflödet (t.ex. vid prostataförstoring, hydronefros, uretostenos);
- hypoproteinemi (t.ex. vid nefrotiskt syndrom) (noggrann titrering av dosen);
- hepatorenalt syndrom (snabbt fortskridande njursvikt kombinerad med svår leversjukdom (t.ex. levercirros));
- patienter som skulle utsättas för särskild risk från en svår hypotensiv episod, t.ex. patienter med cerebrovaskulär ischemi eller hjärt-kärlsjukdom;
- prematura spädbarn (risk för att utveckla nefrokalcinos/nefrolitiasis; kontroll av njurfunktion, ultraljudsundersökning av njurarna).

Hos prematura spädbarn med andnödssyndrom kan diuretisk behandling med furosemid under den första levnadsveckan öka risken för öppetstående ductus arteriosus.

Patienter som får behandling med furosemid kan uppleva symtomatisk hypotoni med yrsel, svimning eller medvetslöshet. Detta gäller särskilt äldre patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka hypotoni och patienter med andra sjukdomar associerade med en risk för hypotoni.

Hos patienter med urinvägsstörningar (t.ex. vid prostatahyperplasi) kan furosemid endast användas om fritt urinflöde kan säkerställas, eftersom plötslig diures kan leda till urinretention och alltför stor utvidgning av urinblåsan.

Furosemid orsakar ökad utsöndring av natrium och klorid, och följaktligen av vatten. Även utsöndring av andra elektrolyter (särskilt kalium, kalcium och magnesium) ökar. Eftersom vätskebalansrubbningar ofta observeras under behandling med furosemid till följd av ökad elektrolytutsöndring är regelbunden kontroll av serumelektrolyter indicerad.

I synnerhet under långtidsbehandling med Furosemide Kalceks ska serumelektrolyter (särskilt kalium, natrium, kalcium), bikarbonat, kreatinin, urea och urinsyra samt blodsocker kontrolleras regelbundet. Särskilt noggranna kontroller krävs hos patienter som löper stor risk att utveckla elektrolytrubbningar eller vid kraftigare vätskeförlust (t.ex. på grund av kräkningar diarré eller kraftiga svettningar).

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

Risken för att utveckla elektrolytrubbningar påverkas av underliggande sjukdomar (t.ex. levercirros, hjärtsvikt), samtidig medicinering (se avsnitt 4.5) och kosthållning.

Viktminskningen orsakad av ökad urinutsöndring ska inte överstiga 1 kg/dag, oberoende av urinutsöndringsgraden.

Samtidig användning med risperdon:

I placebokontrollerade studier med risperidon hos äldre patienter med demens observerades en högre mortalitetsincidens hos patienter som behandlades med furosemid plus risperidon (7,3 %, genomsnittlig ålder 89 år, intervall 75-97 år) än hos patienter behandlade med enbart risperidon (3,1 %, genomsnittlig ålder 84 år, intervall 70-96 år) eller enbart furosemid (4,1 %, genomsnittlig ålder 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 fastställts. Försiktighet ska ändå iaktas och risker och nytta med denna kombination ska övervägas före behandlingsbeslutet. Oavsett behandling var uttorkning en allmän riskfaktor för mortalitet och ska således undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3).

Det finns risk för försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus.

Hjälpämnen

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Glukokortikoider, karbenoxolon, laxermedel och lakrits

Samtidig användning av furosemid och glukokortikoider, karbenoxolon eller laxermedel kan leda till ökad kaliumförlust med risk för att utveckla hypokalemi. I detta avseende kan stora mängder lakrits verka som karbenoxolon.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) och högdos salicylater

NSAID-preparat (t.ex. indometacin och acetylsalicylsyra) kan förstärka effekten av furosemid. Hos patienter som utvecklar hypovolemi under furosemidbehandling eller som uppvisar symptom på uttorkning kan samtidig administrering av NSAID framkalla akut njursvikt.

Toxicitet för salicylater i hög dos kan potentieras med samtidig användning av furosemid.

Läkemedel som genomgår signifikant renal tubulär utsöndring

Probenecid, 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 hög dos av 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.

Fenytoin

Nedsatt effekt av furosemid har beskrivits vid samtidigt administrering av fenytoin.

Hjärtglykosider och läkemedel som kan leda till förlängning av QT-intervallet

Vid samtidig behandling med hjärtglykosider bör det noteras att, om hypokalemi och/eller hypomagnesemi utvecklas under furosemidbehandling, ökar hjärtmuskeln känslighet för hjärtglykosider.

Risken för ventrikulärrytmier (inklusive torsades de pointes) är högre vid samtidig användning av läkemedel som kan orsaka långt QT-syndrom (t.ex. terfenadin, vissa antiarytmika av klass I och III) och vid elektrolyttrubbningar.

Nefrotoxiska läkemedel

Furosemid kan öka de skadliga effekterna av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. antibiotika som aminoglykosider, cefalosporiner, polymyxiner).

Njurfunktionen kan försämrats hos patienter som får samtidig behandling med furosemid och höga doser av vissa cefalosporiner.

Om furosemid används för att åstadkomma forcerad diures under cisplatinbehandling kan furosemid endast ges i låga doser (t.ex. 40 mg hos patienter med normal njurfunktion) och om vätskebalansen är positiv. I annat fall kan den nefrotoxiska effekten av cisplatin förstärkas.

Ototoxiska läkemedel

Ototoxiciteten av aminoglykosider (t.ex. kanamycin, gentamicin och tobramycin) och andra ototoxiska läkemedel kan öka vid samtidig administrering med furosemid. Eventuella hörselskador som uppstår kan vara irreversibla. Samtidig användning av ovan nämnda läkemedel ska därför undvikas. Risken för hörselskada måste beaktas vid samtidig användning av cisplatin och furosemid.

Lithium

Samtidig administrering av furosemid och litium förstärker litiums kardiotoxiska och neurotoxiska effekter på grund av reducerad litiumutsöndring. Noggrann övervakning av litiumnivåer i plasma rekommenderas därför hos patienter som får denna kombination.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Vid samtidigt användning av furosemid och andra blodtryckssänkande medel, diuretika eller läkemedel med en hypotensiv potential, kan ett relativt kraftigt blodtrycksfall förväntas.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister

Kraftigt blodtrycksfall och till och med chock och försämrad njurfunktion (i enstaka fall akut njursvikt) har observerats, särskilt när en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist har givits för första gången, eller för första gången med en högre dos. Om möjligt ska behandlingen med furosemid tillfälligt avbrytas, eller åtminstone ges i en lägre dos under 3 dagar innan behandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist sätts in eller ges i högre dos.

Teofyllin och muskelavslappande medel av kuraretyp

Effekten av teofyllin och muskelavslappande medel av kuraretyp kan förstärkas av furosemid.

Antidiabetika

Effekten av antidiabetika kan minska vid samtidigt användning av furosemid.

Sympatomimetika

Den blodtryckshöjande effekten av sympatomimetika (t.ex. adrenalin, noradrenalin) kan minska vid samtidigt användning av furosemid.

Risperidon

Hos patienter som behandlas med risperidon ska försiktighet iaktas och riskerna och nyttan av kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller med andra potenta diuretika övervägas innan beslut fattas om behandling (se avsnitt 4.4 avseende ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får risperidon).

Levotyroxin

Höga doser av furosemid kan hämma bindningen av sköldkörtelhormoner till transportproteiner. Detta kan resultera i en initial övergående ökning av mängden fria sköldkörtelhormoner, följt av en minskning av totala sköldkörtelhormonnivåer. Sköldkörtelhormonnivåer ska övervakas.

Övriga interaktioner

Samtidig användning av ciklosporin A och furosemid associeras med en ökad risk för giktartit till följd av hyperurikemi orsakad av furosemid och försämrad utsöndring av urinsyra via njurarna orsakad av ciklosporin.

Hos patienter med hög risk för njurskada på grund av radiokontrastmedel förekom försämrad njurfunktion oftare med furosemidbehandling efter en undersökning med radiokontrastmedel än hos riskpatienter som endast fick intravenös vätskebehandling före kontrastundersökningen.

I enstaka fall, efter intravenös administrering av furosemid, kan värmekänsla, svettningar, rastlöshet, illamående, hypertoni och takykardi förekomma inom 24 timmar efter intag av kloralhydrat. Samtidig användning av furosemid och koralhydrat ska därför undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid ska endast användas under graviditet i korta perioder och endast efter en särskilt noggrann granskning av indikationen för dess användning, eftersom furosemid passerar placentabarriären.

Diuretika är inte lämpliga för rutinemässig behandling av hypertoni och ödem under graviditet, eftersom de leder till minskad placentaperfusion och därmed minskad intrauterin tillväxt.

Om det är nödvändigt att administrera furosemid till gravida kvinnor med hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion måste elektrolyter och hematokrit samt fostertillväxt kontrolleras noga. Förskjutning av bilirubin från dess albuminbindningsställen och således en ökad risk för nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi har diskuterats för furosemid.

Furosemid passerar placentan och uppnår 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 alltför begränsad för att kunna göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret. Fetal urinproduktion kan stimuleras *in utero*. Vid behandling av prematura spädbarn med furosemid har urolitiasis rapporterats förekomma.

Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjölk och hämmar mjölkbildning. Kvinnor ska därför inte behandlas med furosemid om de ammar. Om tillämpligt ska amning avbrytas (se även avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när det används enligt anvisningarna kan detta läkemedel påverka reaktionsförmågan i en sådan utsträckning att körförmågan, förmågan att använda maskiner eller utföra riskfyllda arbetsuppgifter kan försämrats. Detta gäller i synnerhet i början av behandlingen, vid dosenökning eller byte av läkemedel och i samband med alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Följande klassificeringar används för att uttrycka frekvensen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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).

Frekvensklassificeringarna är baserade på data i litteraturen och hänför sig till studier i vilka totalt 1 387 patienter behandlades med olika doser av furosemid för olika indikationer.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: hemokonzentration (vid kraftig diures).

Mindre vanliga: trombocytopenia.

Sällsynta: eosinofili, leukopeni.

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.

Tecken på agranulocytos kan omfatta feber med frossa, slemhinneförändringar och halsont.

Immunsystemet

Mindre vanliga: allergiska mukokutana reaktioner (se "Hud och subkutan vävnad").

Sällsynta: svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner såsom anafylaktisk chock (för behandling se avsnitt 4.9). Initiala tecken på chock kan omfatta hudreaktioner såsom hudrodnad eller klåda, rastlöshet, huvudvärk, svettningar, illamående, cyanos.

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

Metabolism och nutrition (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: elektrolytrubbningar (inklusive symptomatiska), dehydrering och hypovolemi (särskilt hos äldre patienter), förhöjda triglycerider i blodet.

Vanliga: hyponatremi och hypokloremi (särskilt vid begränsat natriumkloridintag), hypokalemi (särskilt vid samtidigt minskat kaliumintag och/eller ökade kaliumförluster, t.ex. på grund av kräkningar eller kronisk diarré), förhöjt kolesterol i blodet, förhöjd urinsyra i blodet och giktattack. Vanligen observerade symtom på hyponatremi är apati, vadmramper, anorexi, asteni, sömnhet, kräkningar och förvirringstillstånd.

Hypokalemi kan manifesteras som neuromuskulära (muskelsvaghet, parestesi, pares), intestinala (kräkningar, förstoppning, meteorism), renala (polyuri, polydipsi) och kardiella symtom (nervimpulsformations- och överledningsstörningar). Svår kaliumförlust kan leda till paralytisk ileus eller nedsatt medvetande och till och med koma.

Mindre vanliga: minskad glukostolerans och hyperglykemi. Hos patienter med diabetes mellitus kan detta leda till en försämring av den metabola kontrollen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: hypokalcemi, hypomagnesemi, metabolisk acidosis, pseudo-Bartters syndrom (associerad med felaktig användning och/eller långtidsanvändning av furosemid).

Hypokalcemi kan i sällsynta fall framkalla stelkramp.

Till följd av hypomagnesemi har sällsynta fall av stelkramp eller hjärtarytmier observerats.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: leverencefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Sällsynta: parestesi.

Ingen känd frekvens: yrsel, svimning och medvetlöshet, huvudvärk.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: hörselskador, mestadels reversibla, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hypoproteinemi (t.ex. vid nefrotiskt syndrom) och/eller om intravenösa injektioner ges för snabbt. Dövhet (ibland irreversibel)

Sällsynta: tinnitus.

Blodkärl

Mycket vanliga (med intravenösa infusioner): hypotoni inklusive ortostatiskt syndrom (se avsnitt 4.4).

Sällsynta: vaskulit.

Ingen känd frekvens: trombos (särskilt hos äldre patienter).

Vid kraftig diures kan cirkulatoriska problem (omfattande cirkulationskollaps) förekomma, särskilt hos äldre patienter och barn, vilket främst manifesteras som huvudvärk, yrsel, synstörningar, muntorrhet och törst, hypotoni och ortostatiska störningar.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: illamående.

Sällsynta: kräkningar, diarré

Mycket sällsynta: akut pankreatit

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: intrahepatisk kolestas, förhöjda transaminaser.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, nässelutslag, hudutslag, bullös dermatit, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativ dermatit, hudblödning, ljuskänslighet.

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsöverkänslighetssyndrom (DRESS syndrom), likenoïda reaktioner.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: förhöjt blodkreatinin.

Vanliga: ökad urinvägsutskilning.

Sällsynta: tubulointerstitiell nefrit.

Ingen känd frekvens: ökad mängd natrium i urinen, ökad mängd klorid i urinen, förhöjt blodurea, symtom på obstruktion av urinledningen (t.ex. hos patienter med prostataförstoring, hydronefros, urinledarstenos) och till och med urinretention med sekundära komplikationer (se avsnitt 4.4), nefrokalkinos och/eller nefrolitiasis hos prematura spädbarn (se avsnitt 4.4), njursvikt (se avsnitt 4.5).

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens: ökad risk för öppetstående ductus arteriosus när prematura spädbarn behandlas med furosemid under den första levnadsveckan.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: feber.

Ingen känd frekvens: efter intramuskulär injektion, lokala reaktioner såsom smärta.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

a) Symtom på överdosering

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdosering beror på vätske- och elektrolytförlustens omfattning. Överdoser kan leda till hypotoni, ortostatiska störningar, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi) eller alkalos. Vid allvarig vätskebrist kan uttalad hypovolemi, uttorkning, cirkulationskollaps och hemokoncentration med tendens för trombosutveckling. Vid snabb vätske- och elektrolytförlust kan deliriosa tillstånd, förekomma. I sällsynta fall kan anafylaktisk chock (symtom: svettningar, illamående, cyanos, svår hypotensiv episod, nedsatt medvetande eller till och med koma) förekomma.

b) Behandlingsåtgärder vid överdosering

Vid överdosering eller tecken på hypovolemi (hypotoni, ortostatiska störningar), måste behandling med Furosemid Kalceks avbrytas omedelbart.

Utöver övervakning av vitala parametrar måste följande kontrolleras regelbundet och vid behov korrigeras: vätske- och elektrolytbalans, syra-basbalans, blodglukos och substanser i urinen.

Hos patienter med urinvägsstörningar (t.ex. hos patienter med prostataförstoring) måste fritt urinflöde säkerställas eftersom en plötslig diures kan leda till urinretention med alltför stor utvidgning av urinblåsan.

Behandling av hypovolemi: volymersättning.

Behandling av hypokalemi: kaliumersättning.

Behandling av cirkulationskollaps: chockläge, vid behov behandling mot chock.

Akutmedicinska åtgärder mot anafylaktisk chock

Vid första tecken (t.ex. kutana reaktioner såsom klåda eller hudrodnad, rastlöshet, huvudvärk, svettningar, illamående, cyanos):

- Avbryt injektionen/infusionen, upprätthåll venaccess.
- I tillägg till standardmässiga akutmedicinska procedurer, Trendelenburgs läge, upprätthållande av fria luftvägar, syrgastillförsel.
- Vid behov måste andra åtgärder sättas in, däribland intensivvårdsåtgärder efter behov (administrering av adrenalin, volymersättning, glukokortikoider, mm.)

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diuretika, sulfonamider, enkla, ATC-kod: C03CA01

Furosemid är ett kraftigt, kort- och snabbverkande loop-diuretikum. Genom att blockera jontransport av $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ hämmas reabsorptionen av dessa joner i den uppåttstigande skänkeln av Henles slynga. Därmed kan fraktionen av utsöndrat natrium uppgå till 35 % av natriums glomerulära filtration. Till följd av ökad utsöndring av natrium sker en ökad urinutsöndringen och en ökad K^+ -utsöndring i de distala kanalerna som sekundära effekter av osmotiskt bundet vatten. Även utsöndringen av Ca^{2+} och Mg^{2+} -joner ökar. Utöver förlust av ovannämnda elektrolyter kan en minskad urinsyrautsöndring och syra-basbalansrubbningsart med en tendens till melabolisk alkalos förekomma.

Furosemid hämmar feedbackmekanismen i macula densa och därmed förekommer ingen dämpning av saluretisk aktivitet.

Furosemid orsakar dosberoende stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Vid hjärtsvikt orsakar furosemid en akut minskning av hjärtats preload på grund av vidgade kapacitanskärl. Denna tidiga kärleffekt tycks medieras av prostaglandiner och beror på adekvat njurfunktion med aktivering av renin-angiotensinsystemet och intakt prostaglandinsyntes.

Furosemids hypotensiv effekt är följden av ökad natriumkloridutsöndring och den glatta muskulaturens dämpade respons på kärlsammandragande stimuli samt en minskad blodvolym.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den diuretiska effekten av furosemid kan förväntas inom 2 till 15 minuter efter intravenös administrering.

Furosemids plasmaproteinbindningsgrad är cirka 95 %. Vid nedsatt njurfunktion kan den vara reducerad med så mycket som 10 %. Den relativa distributionsvolymen är 0,2 l/kg kroppsvikt (hos nyfödda, 0,8 l/kg kroppsvikt).

Furosemid genomgår hepatisk metabolism endast i liten utsträckning (cirka 10 %) och utsöndras främst som oförändrat läkemedel. Eliminering sker via njurarna (2/3) samt via galla och avföring (1/3).

Hos patienter med normal njurfunktion är halveringstiden cirka 1 timme; den kan förlängas med så mycket som 24 timmar vid kronisk njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut oral toxicitet var låg hos alla arter som undersöktes. I studier på råtta och hund avseende kroniskt toxicitet sågs njurförändringar (omfattande fibros och renal kalcifiering).

I genetiska toxikologianalyser *in vitro* och *in vivo* sågs inga kliniskt relevanta tecken på en genotoxisk potential för furosemid.

I långtidsstudier på råtta och mus sågs inga tecken på tumörogen potential.

I reproduktionstoxikologiska studier konstaterades ett minskat antal differentierade glomeruli samt skelettmisbildningar i skapula, humerus och revben (på grund av hypokalemi) hos råttfoster och hydronefros i mus- och kaninfoster efter administrering av höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Injektions-/infusionsvätskor, lösningar som ger en sur eller svagt alkalisk reaktion och uttalad buffertkapacitet i det sura intervallet får inte blandas med Furosemide Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning. Sådana blandningar förskjuter pH-nivåer till det sura intervallet och furosemid, som är svårlösligt, fälls ut som en kristallin utfällning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Silikonslangar är inte lämpliga för administrering av detta läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnande: Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 48 timmar vid 25 °C och vid 2-8 °C skyddat från ljus. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml, 4 ml eller 5 ml lösning i bärnstensfärgade ampuller av typ I-glas med en brytpunkt.

Ampullerna är märkta med en färgring.

Ampullerna är förpackade i ett inlägg. Inlägget är placerat i en kartong.

Förpackningsstorlekar:
5, 10, 25 eller 50 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska användas omedelbart efter ampullens öppnande. Kvarvarande innehåll efter användning ska kastas.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas före användning. Läkemedlet ska inte användas vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar eller missfärgning).

Får spädas med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Ringers lösning
- Ringers laktat

Furosemid har visats vara kompatibel med sprutor av polypropen (PP) eller polykarbonat (PC), slangar av polyeten (PE) eller polyvinylklorid (PVC), och påsar av PE, PVC och etylvinylacetat (EVA) vid spädning till koncentrationer på 0,02 till 3 mg/ml med ovan nämnda injektionsvätskor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37191

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.08.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.03.2022