

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesix® 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää furosemidia 40 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti: 64 mg/tabletti

Natrium: 1,05 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tabletti, jossa on jakouurre ja koodi 40/40. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sydän- maksa- ja munuaisperäiset turvotukset.

Palovammojen, laskimoinsuffiensiin ja laskimotukosten aiheuttamat turvotukset.

Lievä ja keskivaikea verenpainetauti potilailla, joilla on viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen. Aikuisella ½–3 tablettia (20–120 mg) päivittäin, riippuen siitä minkälaista diureesia toivotaan. Annosta voidaan suurentaa, kunnes optimaalinen vaikutus on saavutettu.

Lapset:

Tavallisesti 1–3 mg/kg/vrk, enimmillään 6 mg/kg/vrk tai 40 mg/vrk.

Iäkkäät henkilöt:

Annosta ei tarvitse muuttaa, ellei potilaalla ole merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Munuaisten vajaatoiminta:

Myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min tai S-krea > 566 µmol/l) voivat käyttää valmistetta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Joissakin tapauksissa saatetaan tarvita jopa 1000 mg:n vuorokausiannoksia.

Maksan vajaatoiminta:

Hoito on syytä aloittaa pienellä annoksella ja seerumin elektrolyyttipitoisuuksia on syytä seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä, mutta kaliureesi yleensä säilyy.

Tabletit otetaan riittävän nestemäärän kanssa. Ruoka heikentää lääkkeen imeytymistä noin kolmanneksella, joten tabletteja ei suositella nautittavaksi aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Uhkaava tai manifesti maksakooma.

Prerenaalinen tai postrenaalinen anuria.

Vaikea hypokalemia tai hyponatremia.

Hypovolemia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, valmisteen apuaineille, sulfonyyliureoille tai sulfonamideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Furosemidia saavien potilaiden elektrolyyttitasapainoa on seurattava erityisesti, kun kyseessä ovat diabeetikot, sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja vanhukset. Myös veren kreatiniinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana. Hypokalemian, hypokloremisen metabolisen alkaloosin, hypomagnesemian, hypokalsemian, hyponatremian ja tähän liittyvän ekstrasellulaarinnesteen vajeen, hypotension, verenkiertokollapsin tai akuutin iskeemisen maksavaurion kehittyminen on mahdollista furosemidin käytön yhteydessä. (ks. kohta 4.8.).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden furosemidihoitoa ei pidä lopettaa yhtäkkiä vaan asteittain, jotta vältettäisiin vajaatoiminnan akuutti paheneminen. Sydäninfarktin aiheuttaman keuhkoedeeman yhteydessä furosemidi tulee annostella hypotensiota ja verenkiertokollapsia varoen.

Hoidettaessa maksakirroosia ja askitesta sairastavia potilaita furosemidilla, tilanteeseen liittyvästä sekundaarisesta hyperaldosteronismista johtuva kaliumin menetys on ensin syytä hoitaa spironolaktonilla ja tämän jälkeen huolehtia siitä, ettei potilaan paino laske diureesin vuoksi enempää kuin 900–1000 g/vrk. Hypotension kehittymistä on tässäkin tapauksessa varottava. Furosemidi voi altistaa hyperurikemialle ja kihdille. Furosemidin käyttö voi heikentää diabetespotilaiden veren sokeritasapainoa. Furosemidi saattaa pienentää seerumin HDL-kolesteroliarvoa sekä suurentaa LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (ks 4.8.).

Suuret furosemidiannokset ovat ototoksisia, mikä saattaa ilmetä tinnituksena, huimauksena tai palautuvana/palautumattomana kuulonalenemana. Tämä tulee ottaa huomioon yleensä ainoastaan parenteraalisen annostelun yhteydessä. Muut ototoksiset lääkkeet voivat vahvistaa tätä vaikutusta (ks. 4.5).

Jos potilaalla on eturauhasen liikakasvua, äkillinen diureesi saattaa aiheuttaa virtsaummen.

Huimaukseen, pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen johtavaa oireista hypotensiota voi esiintyä furosemidihoitoa saavilla potilailla, erityisesti iäkkäillä potilailla, jotakin muuta mahdollisesti hypotensiota aiheuttavaa lääkitystä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joiden jokin muu sairaus tai vaiva aiheuttaa hypotension riskin.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,05 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Tämä vastaa 0,05 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Resiinit (kolestyramiini ja kolestipoli) estävät käytännössä furosemidin imeytymisen, joten ne tulisi

ottaa eri aikoina, furosemidi ensin ja resiini 4–6 tuntia myöhemmin. Myös samanaikainen ruokailu heikentää furosemidin imeytymistä noin kolmanneksella.

Probenesidi ja hieman vähäisemmässä määrin indometasiini heikentävät furosemidin sekreetiota tubuluksiin, hidastavat furosemidin eliminaatiota ja heikentävät sen diureettista vaikutusta.

Prostaglandiinisynteesin estäjinä steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID) voivat heikentää furosemidin diureettista ja natriureettista tehoa. Furosemidin aiheuttama prostaglandiinivälitteinen kapasitanssilaskimoiden vasodilataatio voi myös heikentyä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta.

Tupakointi heikentää furosemidin diureettista vaikutusta.

Fenytoiini heikentää furosemidin diureettista tehoa 30–50 %.

Furosemidi ja aminoglykosidiantibiootit voivat lisätä toistensa oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia yhteiskäytössä. Furosemidin ja karbamatsepiinin yhteiskäytössä on raportoitu vakavaa hyponatremiaa. Furosemidi lisää kefalosporiinien nefrotoksisuutta. Furosemidi suurentaa teofylliinin pitoisuuksia plasmassa.

Furosemidi voi heikentää litiumin eliminaatiota. Vaikutus on kuitenkin vähäisempi kuin tiatsididiureeteilla. Potilaan seerumin litiumpitoisuutta on syytä seurata, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan furosemidi.

Furosemidi tehostaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta ja heikentää verenpainetta kohottavien lääkkeiden vaikutusta. Erityisesti tämä on otettava huomioon annettaessa furosemidia tiatsidi- tai osmoottisten diureettien kanssa (diureesin arvaamaton voimistuminen ja elektrolyyttihäiriöt) sekä angiotensiiniä korvertoivan entsyymin (ACE) estäjien ja angiotensiinireseptorisalpaajien kanssa (furosemidin voimistaman reniini-vaikutuksen äkillinen heikkeneminen voi altistaa hypotensiolle).

Furosemidin aiheuttama hypokalemia voi altistaa digitalismyrkytykselle ja siihen liittyville rytmihäiriöille kuten myös sotalolin aiheuttamille rytmihäiriöille. Kompetitiivisten lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hypokalemian yhteydessä. Hypokalemia voi heikentää myös diabeteksen hoidossa käytettävien lääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Furosemidin aiheuttamaa hypokalemiaa voivat lisätä kortikosteroidit, lakritsin sisältämä glykyrrysiini ja amfoterisiini-B.

Varfariini ja klofibraatti kilpailevat furosemidin kanssa samasta sitoutumispaikasta seerumin albumiinissa. Tällä voi olla kliinistä merkitystä hoidettaessa potilaita, joilla on alhaiset proteiinitasot (esim. nefroosia sairastavat). Furosemidi ei merkittävästi muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Furosemidin aiheuttama voimakas diureesi, johon liittyy potilaan dehydraatio, saattaa kuitenkin heikentää varfariinin antitromboottista tehoa.

Furosemidi voi häiritä joitain liuskakokein tehtyjä virtsan glukoosimäärityksiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan ehdottoman välttämättömissä tilanteissa ja tällöinkin vain lyhytaikaisesti.

Furosemidi läpäisee istukan ja altistaa sikiön hyperkalsiurialle, nefrokalsinoosille ja sekundääriselle hyperparatyreoosille. Valtimotiehyen sulkeutuminen synnytyksen jälkeen voi estyä. Furosemidi saattaa heikentää istukan verenkiertoa pienentämällä äidin verivolyymia.

Imetys

Furosemidi erittyy äidinmaitoon ja saattaa myös heikentää maidoneritystä. Valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hoidon alussa satunnaisesti esiintyvä verenpaineen lasku voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä, jonka ilmetessä autolla ajosta ja koneiden käytöstä tulisi pidättäytyä. Muutoin furosemidin ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Furosemidin haittavaikutukset liittyvät enimmäkseen sen farmakologiseen vaikutukseen ja niitä esiintyy herkemmin suurilla annoksilla käytettäessä. Yleisimpiä ovat lievät neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	trombosytopenia
	Harvinaiset	leukopenia, anemia
	Hyvin harvinaiset	agranulosytoosi, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	anafylaksia
Umpieritys	Melko harvinaiset	hypertermia alle 1-vuotiailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Hyvin harvinaiset	hyperparatyreoosi imeväisillä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	hypokalemia, hypomagnesemia, palautuva hyperurikemia
	Yleiset	hypermagnesemia, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien suureneminen
	Melko harvinaiset	hyperglykemia ja heikentynyt sokerin sieto (hypokalemiaan liittyen)
	Harvinaiset	hypokalsemia, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen hoidon lopettamisen yhteydessä
	Hyvin harvinaiset	porfyrian paheneminen, tiamiinin puute
Hermosto	Harvinaiset	parestesiat, huimaus, päänsärky
	Tuntematon	huimaus, pyörtäminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi)
Silmät	Harvinaiset	näköhäiriöt, ksantopsia
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	kuulon alenema
	Melko harvinaiset	ototoksisuus (tinnitus, kierto huimaus), kuulon menetys (joskus korjautumaton)
Sydän	Melko	dehidraation aiheuttama ortostaattinen hypotensio ja synkopee

	harvinaiset	
	Harvinaiset	vasemman kammion toiminnan heikkeneminen kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (alentuneeseen täyttöpaineeseen liittyen), bradykardia, supraventrikulaarinen takykardia
	Hyvin harvinaiset	valtimotiehyen sulkeutumishäiriö keskosilla
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	iskeemiset komplikaatiot (pienentyneeseen sydämen minuuttitilavuuteen liittyen)
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinaiset	pahoinvointi, oksentelu, ripuli (suuria annoksia käytettäessä ja uremian yhteydessä)
	Harvinaiset	pahoinvointi, oksentelu, ripuli (pieniä annoksia käytettäessä)
	Hyvin harvinaiset	pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	hepaattinen enkefalopatia maksakirroosin yhteydessä
	Hyvin harvinaiset	keltaisuus, hepatotoksisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	ihottuma, kutina, urtikaria, purppura, valoyliherkkyys
	Melko harvinaiset	eksfoliativinen dermatiitti, nekrotisoiva angitti, erythema multiforme
	Harvinaiset	bulloosi pemfigoidi
	Tuntematon	akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	palautuva nefrokalsinoosi täysiaikaisilla imeväisillä, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Melko harvinaiset	akuutti virtsaumpi iäkkäillä potilailla, joilla on eturauhasen liikakasvua
	Harvinaiset	proteinuria

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Yliannostus johtaa lisääntyneeseen diureesiin, natriureesiin, hypovolemiaan ja verenpaineen alenemiseen (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Lääkehiiltä annetaan toistetusti. Mahdolliset muut toimenpiteet: nestetasapainon ja elektrolyyttivajauksen korjaaminen, metabolisten toimintojen tarkkailu. Jos potilaalla on virtsaamisvaikeuksia, virtsaamista tulee pitää yllä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, sulfonamidit

ATC-koodi: C03CA01

Furosemidi kuuluu ns. loop-diureetteihin ja sen vaikutuspaikka on Henlen lingon nouseva

paksuseinäinen osa. Furosemiidi sitoutuu palautuvasti tubuluksen solujen luminaalisella solukalvolla sijaitsevien $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -symporttereiden kloridi-iona sitoviin lokuksiin. Normaalisti tämä symportteri siirtää konsentraatiogradientin avustuksella natriumia ja kloridia tubuluksesta tubulussoluun (basolateraalisen Na/K-ATP :aasin siirtäessä aktiivisesti natriumia ja kloridia tubulussolusta verenkiertoon). Kun symportterin toiminta estyy, seuraa natriureesi, johon liittyy kaliureesi ja sekä heikentynyt kalsiumin ja magnesiumin reabsorptio. Virtsan happamuus lisääntyy H^+ -ionin erityksen lisääntyessä. Munuaisten kyky konsentroida virtsaa heikkenee medullan hypertoniteetin laskiessa. Akuutisti virtsahapon erityks lisääntyy mutta pitemmässä käytössä virtsahappo alkaa retentoitua. Osan furosemidin vaikutuksesta selittää proksimaalisessa tubuluksessa tapahtuva hiilihappoanhydraasin esto, mikä lisää HCO_3^- , Na^+ ja K^+ -eritystä. Vaikka natriumpitoisuus distaalissa tubuluksessa suurenee, *macula densa* ei furosemidin vaikutuksesta aisti tätä, tubuloglomerulaarinen takaisinsyöttö katkeaa ja glomerulusfiltaario säilyy entisellään. Furosemiidi voimistaa reniini- ja aldosteronivaikutusta sekä laajentaa elimistön kapasitanssilaskimoita prostaglandiinivälitteisellä mekanismilla. Keskeistä furosemidin vaikutukselle on sen pääsy tubulukseen, ei niinkään pitoisuus plasmassa. Tiukasta valkuaisitoutumisesta johtuen glomerulusfiltraattiin pääsee normaalista varsin vähän furosemidia. Sen sijaan furosemiidi pääsee proksimaaliseen tubulukseen aktiivisesti erittymällä epäspesifisten orgaanisten happojen siirtäjäpumpun avulla. Tämän siirtymisen estää esimerkiksi probenesidi. Samanaikainen prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö voi aiheuttaa diureettiresistenssiä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä furosemidin pääsy tubulukseen ja teho heikkenevät. Nefroottisen oireyhtymän yhteydessä lisääntynyt valkuainen sitoo furosemidin tubuluksessa ja heikentää vastetta. Maksan vajaatoiminnan yhteydessä furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä kaliureettisen vaikutuksen säilyessä. Furosemiidi aiheuttaa vähemmän kaliumin menetystä kuin tiatsidihdisteet ja lisäksi virtsan natrium-kaliumsuhde on furosemidillä korkeampi kuin tiatsideilla. Resistenssiä voi esiintyä vaikeissa turvotustapauksissa. Spironolaktonin yhdistäminen furosemidihoitoon voi tällöin lisätä diureesia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Furosemidin imeytyminen on yksilöllistä ja siihen vaikuttavat monet seikat, kuten samanaikaisesti nautittu ruoka (hidastaa ja voi vähentää imeytymistä) ja potilaan sairaudet (kompensoimaton sydämen vajaatoiminta ja turvotukset vähentävät imeytymistä). Vaikutus tulee nopeasti ja kestää yksilöllisesti vaihdellen 4–8 tuntia. Biologinen hyötyosuus käytettäessä suun kautta otettavia valmistemuotoja vaihtelee 25–80 %:n välillä. Imeytyneen lääkkeen määrän ja diureesin välillä ei kuitenkaan ole suoraa korrelaatiota. Furosemiidi imeytyy parhaiten happamassa ympäristössä eli mahalaukusta ja hitaammin ohutsuoletta. Enterohepaattista kiertoa on todettu olevan. Ensikierron metabolia tapahtuu pääosin mahan ja suolen seinämässä, maksassa ainoastaan n. 10 %. Tämän onkin arveltu olevan vaihtelevan imeytymisen syy.

Jakautuminen

Furosemiidi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin ja sen vapaa osuus vaihtelee 1–4 %:n välillä. Sulfonamidit voivat syrjäyttää furosemidia proteiinisisidokseista, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Jakautumistilavuus on n. 0,1–0,2 l/kg.

Biotransformaatio

Furosemiidi metaboloituu glukuronidoitumalla ilmeisimmin munuaisessa ja 10–20 % erittyy virtsaan ja ulosteeseen farmakologisesti inaktiivisena furosemidiglukuronaattina. Hyvin pieni osa voi metaboloitua saluamiiniksi.

Eliminaatio

Suurin osa furosemidista erittyy kuitenkin muuttumattomana virtsaan proksimaalitubuluksessa aktiivisen transportterin avulla. Eliminaation puolintumisaika on ½–2 h. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä se pitenee merkittävästi. Maksan vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta eliminaation. Vanhuksilla furosemidin eliminaatio on sidoksissa munuaisten toimintaan ja yleensä se hidastuu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Furosemidin akuutti ja krooninen toksisuus liittyvät furosemidin aiheuttamiin neste-, happo- ja elektrolyyttitasapainon häiriöihin. Furosemidi ei ole karsino-, muta- tai teratogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, povidoni, kroskarmelloosinatrium, riisitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 tablettia. Pakkaus: polyeteenipurkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energvej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7988

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.9.1980
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vesix 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller furosemid 40 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

Laktosmonohydrat: 64 mg/tablett

Natrium: 1,05 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit tablett försedd med brytskåra och koden 40/40. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kardiellt, hepatiskt eller renalt ödem.

Ödem orsakade av brännskador, venös insufficiens eller ventromboser.

Lindrig eller måttlig hypertoni hos patienter med tecken som tyder på njurinsufficiens.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen är individuell. Hos vuxna ½–3 tabletter (20–120 mg) per dag, beroende på vilken grad av diures som önskas. Dosen kan ökas tills ett optimalt terapivar uppnås.

Barn:

Vanligen 1–3 mg/kg/dygn och högst 6 mg/kg/dygn eller 40 mg/dygn.

Äldre personer:

Ingen dosjustering krävs om inte patienten lider av betydande lever- eller njurinsufficiens (se avsnitt 4.4)

Nedsatt njurfunktion:

Även patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 10 ml/min eller S-kreatinin > 566 µmol/l) kan använda detta preparat (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). I vissa fall kan dygnsdoser på upp till 1 000 mg behövas.

Nedsatt leverfunktion:

Behandlingen ska helst inledas med en liten dos och elektrolythalterna i serum följas upp noggrant (se

avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Den natriuretiska effekten av furosemid kan försvagas hos patienter med leverinsufficiens, medan kaliuresen i allmänhet består.

Tabletterna ska tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Föda försvagar upptaget av läkemedlet med cirka en tredjedel, och därför rekommenderas inte ett intag i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överhängande eller manifest leverkoma.

Prerenal eller postrenal anuri.

Svår hypokalemi eller hyponatremi.

Hypovolemi.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, något hjälpämne, sulfonylureider eller sulfonamider.

4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytbalansen hos patienter som behandlas med furosemid ska följas upp särskilt vid behandling av diabetiker, patienter med nedsatt hjärt-, njur- eller leverfunktion, eller äldre patienter. Även kreatininhalten i blodet ska kontrolleras under behandlingen. Utveckling av hypokalemi, hypokloremisk metabolisk alkalos, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyponatremi och därtillhörande extracellulär vätskebrist, hypotoni, cirkulatorisk kollaps och akut ischemisk leverskada är möjligt i samband med bruk av furosemid (se avsnitt 4.8).

En furosemidbehandling av patienter med hjärtinsufficiens ska inte avbrytas abrupt, utan gradvis. Detta för att undvika akut försämring av insufficiensen. Vid lungödem i samband med en hjärtinfarkt ska furosemid doseras med försiktighet för att undvika hypotoni och cirkulatorisk kollaps.

Vid behandling av patienter med levercirros och ascites är det skäl att först behandla den kaliumförlust som orsakats av sekundär hyperaldosteronism med spironolakton, och därefter se till att patientens vikt inte minskar med mer än 900–1 000 g/dygn till följd av den diures som furosemid åstadkommer. Försiktighet för att undvika uppkomst av hypotoni krävs även i detta fall. Furosemid kan utsätta patienten för hyperurikemi och gikt. En användning av furosemid kan försämra sockerbalansen hos diabetiker. Furosemid kan sänka nivån av HDL-kolesterol samt öka halterna av LDL-kolesterol och triglycerider i serum (se 4.8).

Stora doser furosemid är ototoxiska, vilket kan ta sig uttryck som tinnitus, svindel eller reversibel/manifest hörselnedsättning. Detta behöver i allmänhet observeras endast i samband med parenteral administrering. Övriga ototoxiska läkemedel kan förstärka denna effekt (se 4.5).

Hos patienter med prostatahyperplasi kan en plötslig diures orsaka urinretention.

Symtomatisk hypotoni med svindel, svimning eller medvetandeförlust kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid. Detta gäller särskilt äldre patienter, patienter som behandlas med övriga läkemedel som kan orsaka hypotoni, samt patienter med någon annan sjukdom eller något besvär som utgör en risk för hypotoni.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 1,05 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per tablett. Detta motsvarar 0,05% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resiner (kolestyramin och kolestipol) hämmar i praktiken absorptionen av furosemid, och dessa ska

därför tas vid olika tidpunkter så att furosemiddosen tas först och resinen 4–6 timmar senare. En samtidig måltid försämrar också upptaget av furosemid med ungefär en tredjedel.

Probenecid, och i mindre grad även indometacin, försämrar den tubulära sekretionen av furosemid, fördröjer elimineringen av furosemid och försvagar dess diuretiska effekt.

I sin egenskap av prostaglandinsynteshämmande medel, kan icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) försvaga den diuretiska och natriuretiska effekten av furosemid. Furosemids prostaglandinmedierade vasodilatation av kapacitansvenerna kan också försämrav av NSAID-läkemedel.

Tobaksrökning försämrar den diuretiska effekten av furosemid.

Fenytoin försvagar den diuretiska effekten av furosemid med 30–50 %.

Vid ett samtidigt bruk kan furosemid och aminoglykosidantibiotika öka varandras oto- och nefrotoxiska effekter. Allvarlig hyponatremi har rapporterats vid samtidigt bruk av furosemid och karbamazepin. Furosemid ökar de nefrotoxiska effekterna hos kefalosporiner. Furosemid ökar teofyllinhalten i plasma.

Furosemid kan försämma elimineringen av litium. Effekten är ändå mindre än vid behandling med tiaziddiuretika. Det är skäl att följa upp litiumhalten i serum om en behandling med furosemid inleds eller avslutas i samband med pågående litiumbehandling.

Furosemid ökar effekten av övriga antihypertensiva läkemedel och försvagar effekten av blodtryckshöjande läkemedel. Detta ska särskilt observeras vid samtidigt bruk av furosemid och tiaziddiuretika eller osmotiska diuretika (oförutsägbar förstärkning av den diuretiska effekten och elektrolytrubbningar) samt med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensinreceptorblockerare (den plötsliga minskningen av den furosemidförstärkta renineffekten kan utgöra en risk för hypotoni).

Furosemidorsakad hypokalemi kan exponera för digitalisintoxikation och därtill hörande arytmier, såsom även för arytmier orsakade av sotalol. Effekten av kompetitiva muskelrelaxantia kan effektiveras i samband med hypokalemi. Hypokalemi kan också försvaga den hypoglykemiska effekten av de läkemedel som används vid behandling av diabetes. Kortikosteroider, glycyrrhizin i lakrits och amfotericin B kan öka den hypokalemiska effekten av furosemid.

Warfarin och klofibrat tävlar om samma bindningsställen i serumalbumin som furosemid. Detta kan vara av klinisk betydelse vid behandlingen av patienter med låga proteinnivåer (t.ex. patienter med nefros). Furosemid förändrar inte farmakokinetiken hos warfarin i nämnvärd grad. Den kraftiga furosemidorsakade diuresen med dehydrering som följd, kan däremot möjligen försvaga den antitrombotiska effekten av warfarin.

Furosemid kan störa vissa sådana glukosanalyser ur urinen som utförs med testremsor.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Detta preparat ska endast användas i samband med graviditet och amning i absolut nödvändiga situationer, och även då endast kortvarigt.

Furosemid passerar placenta och utsätter fostret för hyperkalciami, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreos. Slutningen av *ductus arteriosus* efter förlossningen kan hämmas. Furosemid kan försämma den placentära blodcirkulationen till följd av en minskning av moderns blodvolym.

Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjölkl och kan också försämra produktionen av bröstmjölkl. Preparatet rekommenderas inte i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den blodtryckssänkning som ibland kan förekomma vid behandlingsstart kan orsaka svindel och yrsel. I dessa fall ska bilkörning och användande av maskiner undvikas. I övrigt känner man inte till att furosemid skulle inverka på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av furosemid är främst förknippade med läkemedlets farmakologiska effekter och de förekommer oftare i samband med större doser. De vanligaste biverkningarna är lindriga störningar i vätske- och elektrolytbalansen.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni
	Sällsynta	Leukopeni, anemi
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, eosinofili
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypertermi hos barn under 1 år med kongestiv hjärtsvikt
	Mycket sällsynta	Hyperparatyreos hos spädbarn i samband med långtidsbehandling
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalemi, hypomagnesemi, reversibel hyperurikemi
	Vanliga	Hypermagnesemi, ökade halter av LDL-kolesterol och triglycerider
	Mindre vanliga	Hyperglykemi och försämrad glukostolerans (i samband med hypokalemi)
	Sällsynta	Hypokalcemi, förvärrad kongestiv hjärtsvikt vid avslutande av behandlingen
	Mycket sällsynta	Förvärrad porfyri, tiaminbrist
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Parestesier, svindel, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Svindell, svimning och medvetandeförlust (p.g.a. symtomatisk hypotoni)
Ögon	Sällsynta	Synstörningar, xantopsi
Öron och balansorgan	Vanliga	Hörsefnedsättning
	Mindre vanliga	Ototoxicitet (tinnitus, vertigo), hörselnförlust (ibland irreversibel)

Hjärtat	Mindre vanliga	Ortostatisk hypotoni och synkope till följd av dehydrering
	Sällsynta	Försämrad vänsterkammerfunktion i samband med kongestiv hjärtsvikt (kopplat till sänkt fyllnadstryck), bradykardi, supraventrikulär takykardi
	Mycket sällsynta	Störningar i slutningen av <i>ductus arteriosus</i> hos prematurer
Blodkärl	Mycket sällsynta	Ischemiska komplikationer (kopplade till en sänkt hjärtminutvolym)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, diarré (vid bruk av stora doser och i samband med uremi)
	Sällsynta	Illamående, kräkningar, diarré (vid bruk av små doser)
	Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatisk encefalopati i samband med levercirros
	Mycket sällsynta	Gulsot, hepatotoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, klåda, urtikaria, purpura, ljusöverkänslighet
	Mindre vanliga	Exfoliativ dermatit, nekrotiserande angit, <i>erythema multiforme</i>
	Sällsynta	Bullös pemfigoid
	Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Reversibel nefrokalcinos hos fullgångna spädbarn med kongestiv hjärtsvikt
	Mindre vanliga	Akut urinretention hos äldre patienter med prostatahyperplasi
	Sällsynta	Proteinuri

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:

webplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

4.9 Överdoser

En överdos leder till ökad diures, natriures, hypovolemi och blodtrycksfall (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). Medicinskt kol ges i upprepade doser. Möjliga övriga åtgärder: korrigerig av vätske- och elektrolytbalans, monitorering av metaboliska funktioner. Om patienten upplever urineringssvårigheter ska urinutsöndringen upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, sulfonamider
ATC-kod: C03CA01

Furosemid tillhör gruppen loop-diuretika och läkemedlet verkar i den uppåtgående, tjockväggade delen av Henles slynga. Furosemid binder sig reversibelt vid kloridbindande lokus på $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ symporterna på tubuluscellernas luminala cellmembran. I normala fall transporterar dessa symporters med hjälp av koncentrationsgradienten natrium och klorid ur tubuli in i tubuluscellerna (medan basolateralt Na/K-ATPase aktivt överför natrium och klorid ur tubuluscellerna till blodcirkulationen). Då symporterfunktionen hämmas, leder detta till natriures kopplat med kaliures och en försämrad reabsorption av kalcium och magnesium. Surhetsgraden i urinen stiger i och med en ökad utsöndring av H^+ -joner. Njurarnas förmåga att koncentrera urinen försämras då hypertoniteten i medulla sjunker. Till en början ökar utsöndringen av urinsyra, men vid längre användning uppstår urinsyrarettion. Effekten av furosemid förklaras till en del av hämningen av kolsyraanhydras i den proximala delen av tubuli, vilket ökar utsöndringen av HCO_3^- , Na^+ och K^+ . Trots att natriumhalten i distala tubuli ökar, gör furosemid att *macula densa* inte observerar detta, den tubuloglomerulära feedbackfunktionen bryts och den glomerulära filtreringen bibehålls som förut. Furosemid ökar renin- och aldosteroneffekterna samt dilaterar kroppens kapacitansvener genom en prostaglandinmedierad mekanism. Läkemedlets transport till tubuli, snarare än dess halt i plasma, är av central betydelse för furosemids effekt. På grund av dess kraftiga bindning till proteiner, kommer normalt endast mycket små mängder furosemid att nå det glomerulära filtratet. Däremot tar sig furosemid till proximala tubuli genom aktiv sekretion med hjälp av transportpumpar avsedda för icke-specifika organiska syror. Denna transport hämmas dock av bl.a. probenecid. Ett samtidigt bruk av prostaglandinsynteshämmare kan orsaka diuretikaresistens. I samband med njurinsufficiens minskar furosemids transport till tubuli och effekten försvagas. Vid nefrotiskt syndrom kommer den ökade mängden proteiner att binda furosemid i tubuli och försvaga terapivaret. Leverinsufficiens kan försvaga den natriuretiska effekten av furosemid, medan den kaliuretiska effekten bibehålls. Furosemid leder till en mindre förlust av kalium än tiazidföreningarna, och dessutom är förhållandet mellan natrium och kalium i urinen högre vid bruk av furosemid än vid behandling med tiazider. Resistens kan förekomma i samband med svåra fall av ödem. Ett tillägg av spironolakton till furosemidbehandlingen kan i dessa fall öka diuresen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av furosemid är individuell och påverkas av många faktorer, såsom ett samtidigt intag av föda (fördröjer upptaget och kan också minska det) och patientens sjukdomar (okompenserad hjärtinsufficiens och svullnader minskar upptaget). Effekten sätter in fort, med en individuellt varierande effektduration på 4–8 timmar. Biotillgängligheten för peroralt administrerade läkemedelsformer varierar mellan 25 och 80 %. Ingen direkt korrelation mellan mängden absorberat läkemedel och uppnådd diures förekommer dock. Furosemid absorberas bäst i sur omgivning, d.v.s. ur magsäcken, och långsammare ur tunntarmen. Enterohepatisk cirkulation har konstaterats. Första passage-metabolism sker främst i magsäcks- och tarmväggar; i levern endast ca 10 %. Detta fenomen har också antagits vara orsaken till variationerna i absorptionen.

Distribution

Furosemid binds kraftigt till proteinerna i plasma, huvudsakligen till albumin. Dess fria fraktion varierar mellan 1 och 4 %. Sulfonamider kan tränga undan furosemid från dess proteinbindningsställen, men detta är inte av klinisk betydelse. Distributionsvolymen är cirka 0,1–0,2 l/kg.

Metabolism

Furosemid metaboliseras tydligen via glukuronidering i njurarna, och 10–20 % utsöndras i urin och

feces i form av inaktivt furosemidglukuronat. En mycket liten del kan metaboliseras till saluamin.

Eliminering

Största delen av furosemiddosen utsöndras ändå i oförändrad form i urinen via en aktiv transporter i proximala tubuli. Halveringstiden för elimineringsfasen ligger på ½ - 2 timmar. Denna tid förlängs avsevärt i samband med njurinsufficiens. Leverinsufficiens har ingen betydande inverkan på elimineringen. Hos äldre patienter är elimineringen av furosemid kopplad till njurfunktionen, som i allmänhet blir långsammare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Furosemids akuta och kroniska toxicitet hänger samman med de störningar som ämnet orsakar i kroppens vätske-, elektrolyt- och syrabalans. Furosemid är inte karcino-, muta- eller teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, povidon, kroskarmellosnatrium, risstärkelse, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter. Förpackning: Burk av polyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7988

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.9.1980

Datum för den senaste förnyelsen: 25.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.06.2023