

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Furesis comp tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää furosemidia 40,0 mg ja triamtereenia 50,0 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 87,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen, kupera, jakourteellinen, päällystämätön tabletti, Ø 9 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvat turvotukset, varsinkin silloin, kun voimakas tai pitkäaikainen diureettiterapia on tarpeen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy hoitovasteen mukaan. Tavallisin annos on 1 tabletti 1-2 kertaa päivässä. Yli 300 mg päivittäisiä triamtereeniannoksia (6 tablettia) ei suositella missään käyttöaiheessa.

##### *Iäkkäät potilaat*

Annostusta ei välttämättä tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille, joilla ei ole merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Voidaan käyttää lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kohtalaista (kreatiniinipuhdistuma < 49 ml/min tai s-krea > 160 mikromol/l) tai tätä vaikeampaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käyttöä on vältettävä triamtereenin kumuloitumisen ja hyperkalemiariskin välttämiseksi.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Hoito on syytä aloittaa pienellä annoksella seerumin elektrolyyttipitoisuuksia huolellisesti seuraten (ks. kohta 4.4). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä mutta kaliureesi yleensä säilyy. Triamtereenin eliminaatio hidastuu ja vaikutus voimistuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

## *Pediatriset potilaat*

Furesis comp -valmisteen käytöstä lapsilla ei ole riittävää kokemusta eikä käyttöä lapsille suositella.

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys furosemidille, triamterenille, sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Maksakooma ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Anuria
- Hyperkalemia
- Natriumvajausta ja tähän liittyvä hypovolemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Furosemidia ja triamtereenia saavien potilaiden elektrolyyttitasapainoa on seurattava erityisesti diabeetikoilla, sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä potilailla. 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). Valmisteessa oleva triamtereeni kompensoi furosemidin vaikutusta elektrolyyttitasapainoon ja vähentää hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian kehittymisen riskiä.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla diureettihoitoa ei pidä lopettaa yhtäkkiä vaan asteittain, jotta vältettäisiin vajaatoiminnan akuutti paheneminen. Sydäninfarktin aiheuttamassa keuhkoedeemassa diureetit on annosteltava hypotensiota ja verenkiertokollapsia varoen.

Hoidettaessa maksakirroosista ja askiteksesta kärsiviä potilaita furosemidilla ja triamterenilla, potilaan elektrolyyttitasapainoa on seurattava huolellisesti ja huolehdittava siitä, ettei potilaan paino laske diureesin vuoksi enempää kuin 900–1 000 g/vrk. Hypotension kehittymistä on tässäkin tapauksessa varottava. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla enkefalopatia voi pahentua.

Megaloblastisen anemian kehittyminen on mahdollista foolihapon puutteesta kärsivillä potilaille (erityisesti maksakirroosin), mitä triamtereeni voi heikentää foolihappoantagonistina pahentaa.

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.

Furosemidi ja pienemmässä määrin triamtereeni voivat altistaa hyperurikemialle ja kihdille.

Triamtereenin käytön on kuvattu liittyneen n. 0,4 %:iin virtsatiekivistä eräässä suuressa tutkimusaineistossa.

Furosemidin käyttö voi heikentää diabetespotilaiden veren sokeritasapainoa.

Furosemidi saattaa alentaa seerumin HDL-kolesterolia sekä kohottaa LDL-kolesterolia ja

triglyseridejä (ks. kohta 4.8).

Suuret furosemediannokset ovat ototoksisia, mikä saattaa ilmetä tinnituksena, huimauksena, palautuvana tai palautumattomana kuulonalenemana. Tämä tulee ottaa huomioon yleensä ainoastaan parenteraalisesti annosteltaessa. Muut ototoksiset lääkkeet voivat vahvistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Eturauhasen liikakasvusta kärsiville potilaille äkillinen diureesi saattaa aiheuttaa virtsaummen.

Kontrolloiduissa iäkkäille dementiapotilaille tehdyissä risperidonitutkimuksissa furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittyi suurempi kuolleisuus (7,3 %, keski-ikä 89 vuotta, vaihteluväli 75-97) verrattuna pelkkään risperidoniin (3,1 %, keski-ikä 84 vuotta, vaihteluväli 70-96) tai furosemediin (4,1 %, keski-ikä 80 vuotta, vaihteluväli 67-90). Furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittynyt suurentunut kuolleisuus havaittiin kahdessa neljästä kliinisestä tutkimuksesta. 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. Tästä huolimatta käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuudessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa ennenaikaisesti syntyneitä vauvoja virtsakivitaudin tai nefrokalsinoosin kehittymisen vaaran vuoksi. Munuaisten toimintaa on seurattava ja munuaisten ultraäänitutkimus on tehtävä (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

Furesis comp -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia 87,3 mg/tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Triamtereeni vähentää furosemidin aiheuttaman hypokalemian riskiä. Tämä yhteisvaikutus on Furesis comp -valmisteen käytön peruste.

**Resiinit** (kolestyramiini ja kolestipoli) käytännössä estävät furosemidin imeytymisen joten ne tulisi nauttia eri aikoina, furosemedi ensin ja resiini 4-6 tuntia myöhemmin. Myös samanaikainen ruokailu heikentää furosemidin imeytymistä n. kolmanneksella.

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

Prostaglandiinisynteesin inhibiittoreina ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (**NSAIDit**) voivat heikentää furosemidin diureettista ja natriureettista tehoa. Furosemidin aiheuttama prostaglandiinivälitteinen kapasitanssilaskimoiden vasodilataatio voi myös heikentyä NSAIDien vaikutuksesta.

**Tupakointi** heikentää furosemidin diureettista vaikutusta.

**Fenytoiini** heikentää furosemidin diureettista tehoa 30-50 %. Furosemidin ja **karbamatsepiinin** yhteiskäytössä on raportoitu vakavaa hyponatremiaa.

Furosemidi ja **aminoglykosidiantibiootit** voivat lisätä toistensa oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia yhteiskäytössä. Furosemidi lisää **kefalosporiinien** nefrotoksisuutta.

Furosemidi lisää **teofylliinin** plasmapitoisuuksia.

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 konvertoivan entsyymin (ACE) estäjien ja angiotensiinireseptorisalpaajien kanssa (furosemidin kohottaman reniini vaikutuksen äkillinen heikkeneminen voi altistaa hypotensiolle).

Furosemidin indusoima hypokalemia voi altistaa **digitalis**-intoksikaatiolle ja siihen liittyville rytmihäiriöille kuten myös sotalolin aiheuttamille rytmihäiriöille. Kompetitiivisten lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hypokalemiassa. Furosemidin aiheuttamaa hypokalemiata voivat lisätä **kortikosteroidit**, lakritsin sisältämä **glykyrritsiini**, ja **amfoterisiini-B**.

**Klofibraatti** kilpailee 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.

Katso kohdan 4.4 tiedot iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen risperidonin käytön yhteydessä.

Hyperkalemian kehittyminen on mahdollista jos triamtereenia käytetään **kaliumsuolojen, kaliumia sisältävien lääkevalmisteiden, amiloridin, spironolaktonin, angiotensiinikonvertaasin estäjien tai AT II reseptorisalpaajien** kanssa. Valmisteen sisältämä furosemidi kuitenkin kompensoi tätä vaikutusta.

Triamtereenin käytön on kuvattu lisänneen **amantadiinin** toksisuutta ja liittyneen **trimetopriimin** käytön yhteydessä vakavaan hyponatremiaan.

**NSAIDit** heikentävät triamtereenin tehoa ja voivat aiheuttaa triamtereenihoidon aikana munuaisten vajaatoiminnan pahenemista.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Furosemidi läpäisee hyvin istukan ja saattaa heikentää istukan verenkiertoa pienentämällä äidin verivolyymiä. Diureetteja ei tulisi käyttää raskauden aikana mikäli istukan verenvirtaus on merkittävästi vähentynyt (esim. pre-eklampsia). Vastasyntyneellä voi ilmetä elektrolyyttihäiriöitä, mikäli äiti on käyttänyt furosemidiä ennen synnytystä. Myös triamtereeni läpäisee istukan.

## Imetys

Furosemidi ja triamtereeni erittyvät rintamaitoon pieninä määrinä ja furosemidi voi myös heikentää maidoneritystä.

Furosemidin ja triamtereenin käytössä raskauden ja rintaruokinnan aikana suositellaan huolellista tarveharkintaa.

### **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 koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Furosemidi

Furosemidin haittavaikutuksista suurin osa liittyy sen farmakologiseen vaikutukseen, ja niitä esiintyy herkemmin monisairailta tai huonokuntoisilla potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Luuydindepressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, leukopenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Dehydraatio, hyponatremia, hypokloreeminen metabolinen alkaloosi, hypokalemia, hypokalsemia, hypomagnesemia	Heikentynyt glukoositoleranssi, hyperurikemia, kihti, seerumin HDL-kolesterolipitoisuuden aleneminen, LDL-pitoisuuden ja triglyseridien kohoaminen		
Psyykkiset häiriöt		Levottomuus		
Hermosto		Huimaus, päänsärky, tuntepuutokset		Huimaus, pyörtyminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi)
Silmät		Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon menetys (joskus korjautumaton)	Tinnitus, kuulon alenema	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt		

Verisuonisto		Hypotensio, hypovolemia	Vaskuliitit	
Ruuan sulatuselimistö		Suun kuivuminen, jano, pahoinvointi, suolen toiminnan häiriöt	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi			Kolestaasi	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottumat: urtikaria, purpura, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, valoyliherkkyys	Bulloosi pemfigoidi, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Vähentynyt virtsamäärä, virtsainkontinenssi, virtsaumpi (prostatahyperplasiaa sairastavilla)	Nefrokalsinoosi vastasyntyneillä ja keskosilla, interstitiaalinen nefriitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys	Kuume	

### *Pediatriset potilaat*

Furosemidi voi aiheuttaa hyperkalsiuriaa, nefrokalsinoosia ja sekundaarisesti hyperparatyreoosia enneaikaisesti syntyneillä imeväisillä. Furosemidin käytöstä keskosilla voi seurata myös sensorineuraalinen kuulovaurio ja se voi estää valtimotiehyen sulkeutumista.

### Triamtereeni

Triamtereenin yleisin haittavaikutus on hyperkalemia (furosemidi vähentää tämän esiintymistä).

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleiset (> 1/100), melko harvinaiset (> 1/1 000 ja < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000 ja < 1/1 000, mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos			Megaloblastinen anemia, pansytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia	Hyperurikemia	
Hermosto		Päänsärky	
Verisuonisto		Hypovolemia	
Ruuan sulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Suun kuivuminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottumat	Valoihottuma, pseudoporfyria
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinin	Interstitiaalinen nefriitti,

		kohoaminen, palautuva lievä munuaisten vajaatoiminta	virtsatiekivet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Lääkekuume, heikotus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 laskuun (ks. myös kohta 4.8). Jos yliannoksen ottamisesta on vähän aikaa, suositellaan mahahuuhtelua. Lääkehiiltä annetaan toistetusti ja suolenhuuhtelua voidaan harkita. Potilaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa on syytä seurata. Natriumkloridi-infuusiolla voidaan tarvittaessa tukea potilaan verenkiertoa. Muu hoito on oireenmukaista. Hemodialyysi saattaa nopeuttaa triamterenin eliminaatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, loop-diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, ATC-koodi: C03EB01.

Furosemidi on lyhytvaikutteinen, sulfonamidijohdannainen, loop-diureetti, jonka vaikutuspaikka on Henlen linnon nouseva osa. Furosemidi estää natriumin, kaliumin, kloridin, magnesiumin ja kalsiumin takaisinimeytymistä. Lisäämällä munuaisverenkiertoa se aikaansaa munuaisverisuonia laajentavan vaikutuksen. Lisäksi se lisää laskimoiden kapasitanssia, joka vuorostaan vähentää vasemman kammion esikuormitusta. Furosemidi voi myös lisätä reniini-aktiivisuutta sekä noradrenaliinin ja arginiini-vasopressiinin pitoisuuksia plasmassa. Muutoksilla reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmässä voi olla vaikutusta akuutin toleranssin kehittymiseen. Furosemidi nostaa munuaisten prostaglandiini-pitoisuuksia, mutta ei tiedetä johtuuko tämä lisääntyneestä synteesisestä, hajoamisen estämisestä vai näistä molemmista. Vaikuttaisi siltä, että prostaglandiinit välittävät diureettista ja natriureettista vaikutusta. Primaari vaikutus vaikuttaisi olevan muutos munuaisten hemodynamiikassa mitä seuraa elektrolyyttien ja nesteiden lisääntynyt erittyminen. Keskeistä furosemidin vaikutukselle on sen pääsy tubulukseen, ei niinkään plasmapitoisuus. Tiukasta valkuaissitoutumisesta johtuen glomerulusfiltraattiin pääsee normaalisti varsin vähän furosemidia. Sen sijaan furosemidi pääsee proksimaaliseen tubulukseen aktiivisesti erittymällä epäspesifisen orgaanisten happojen siirtäjäpumpun avulla. Munuaisten vajaatoiminnassa furosemidin pääsy tubulukseen ja teho heikkenevät. Nefroottisessa syndroomassa lisääntynyt valkuainen sitoo furosemidin tubuluksessa ja heikentää vastetta. Maksan vajaatoiminnassa furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä kaliureettisen vaikutuksen säilyessä.

Triamtereeni on kaliumia säästävä heikko diureetti, joka estää natriumin takaisinimeytymistä distaalaisessa munuaistubuluksessa sitoutumalla luminaalisiin  $\text{Na}^+$ -transporttereihin. Tämä pienentää potentiaalieroja, joka normaalisti aiheuttaisi  $\text{K}^+$ -ionin erittymisen tubulukseen. Triamtereenin vaikutus ei riipu aldosteronista. Triamtereeni nostaa seerumin  $\text{K}^+$ - ja solunsisäistä  $\text{Mg}^{++}$ - ja  $\text{K}^+$ -pitoisuutta diureeteilla aiheutetussa hypokalemiassa.

Furosemidi ja triamtereeni vahvistavat toistensa ja muitten verenpainetta alentavien lääkkeitten vaikutusta. Triamtereeni vähentää yhteiskäytössä furosemidin kanssa viimeksi mainitun aiheuttamaa hypokalemian riskiä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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). Furosemidin maksimipitoisuus saavutetaan noin 1,5 h kuluessa tabletin ottamisesta. Biologinen hyötyosuus oraalilla valmistemuodoilla vaihtelee 25-80 %:n välillä. Imeytyneen lääkkeen määrän ja diureesin välillä ei kuitenkaan ole suoraa korrelaatiota. Furosemidi 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. Furosemidi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin ja sen vapaa osuus vaihtelee 1-4 %:n välillä. Sulfonamidit voivat syrjäyttää furosemidia proteiinidoksistaan, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Jakautumistilavuus on n. 0,1-0,2 l/kg. Furosemidi metaboloituu glukuronidoitumalla ilmeisimmin munuaisessa ja 10-20 % erittyy virtsaan ja ulosteeseen farmakologisesti inaktiivisena furosemidiglukuronaattina. Hyvin pieni osa voi metaboloitua saluamiiniksi. Suurin osa furosemidista erittyy kuitenkin muuttumattomana virtsaan proksimaalitubuluksessa aktiivisen transportterin avulla. Normaalitilanteessa furosemidin puhdistuma on 2 ml/min/kg. Puhdistumaan vaikuttavat ikä (vähentynyt vastasyntyneillä, keskosilla ja iäkkäillä potilailla), muut sairaudet (vähentynyt sydänsairauksien, uremian tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä) ja lääkeinteraktiot. Eliminaation puoliintumisaika on terveillä ½-2 h. Munuaisten vajaatoiminnassa se pitenee merkittävästi. Puoliintumisaika voi olla hieman pidempi potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö tai sydämen vajaatoiminta. Iäkkäillä potilailla furosemidin eliminaatio on sidoksissa munuaisfunktion ja yleensä se hidastuu.

Triamtereeni imeytyy vaihtelevasti ja biologinen hyötyosuus vaihtelee 30-80 %:n välillä. Ensikierron metabolia on 40 %:n luokkaa. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1,5-2,5 tunnissa. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on matala 45-70 %. Arviot jakautumistilavuudesta vaihtelevat melkoisesti 2-13 l/kg. Triamtereeni metaboloituu p-hydroksitriamtereeniksi ja sulfaattikonjugoituu farmakologiselta aktiivisuudeltaan kanta-aineen veroiseksi metaboliitiksi. Eliminaation puoliintumisaika tällä metaboliitilla on sama kuin triamtereenilla 2-4 tuntia. Virtsaan erittyy 50-70 % annoksesta ja siitä 1-10 % muuttumattomana triamtereenina. Sekä maksan, että munuaisten vajaatoiminta hidastavat triamtereenin eliminaatiota.

## 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. Eläinkokeissa triamtereenin ei ole osoitettu vaikuttavan fertiilitettiin, eikä teratogeenisia vaikutuksia ole ilmennyt.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Polysorbaatti 80  
Liivate  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30, 50 ja 100 tablettia, polyeteenimuovitölkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

6641

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. lokakuuta 1973  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. maaliskuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.11.2020

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Furesis comp tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 40,0 mg furosemid och 50,0 mg triamteren.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 87,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Gul, konvex, odragerad tablett med brytskåra, Ø 9 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svullnader av olika orsaker, särskilt när potent eller långvarig diuretikaterapi är nödvändigt.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Doseringen är individuell och bestäms utgående från behandlingssvaret. Den vanligaste dosen är 1 tablett 1–2 gånger per dag. Dagliga triamterendoser på över 300 mg (6 tabletter) rekommenderas inte för någon indikation.

##### *Äldre patienter*

Doseringen behöver inte nödvändigtvis ändras för äldre patienter som inte lider av betydande lever- eller njursvikt (se avsnitt 4.4).

##### *Njursvikt*

Läkemedlet kan användas hos patienter med mild njursvikt. Användning hos patienter med måttlig (kreatininclearance < 49 ml/min eller s-krea > 160 mikromol/l) eller svårare njursvikt ska undvikas för att minska risken för triamterenkumulering och hyperkalemi.

##### *Leversvikt*

Behandlingen bör inledas med en låg dos och under noggrann övervakning av elektrolythalterna i serum (se avsnitt 4.4). Den natriuretiska effekten av furosemid kan försvagas hos leversviktpatienter, men vanligtvis bibehålls kaliures. Elimineringen av triamteren fördröjs och dess effekt förstärks vid svår leversvikt.

### *Pediatrik population*

Tillräcklig erfarenhet saknas av användning av Furesis comp hos barn och rekommenderas därför inte.

### Administreringssätt

Tabletterna sväljs med en tillräcklig mängd vätska. Föda försvagar absorptionen av läkemedlet med ca en tredjedel, och därför rekommenderas det att tabletterna inte intas i samband med måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot furosemid, triamteren, sulfonylureor, sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår njursvikt
- Leverkoma och svår leversvikt
- Anuri
- Hyperkalemi
- Natriumbrist och relaterad hypovolemi.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Elektrolytbalansen av patienter som får furosemid och triamteren ska övervakas, särskilt hos diabetiker, patienter med hjärt-, njur- eller leversvikt samt hos äldre patienter. Även kreatininhalten i blod ska följas under behandlingen. Utveckling av hypokalemi, hypokloremisk metabol alkalos, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyponatremi och relaterad brist på extracellulärvätska, hypotension, cirkulationskollaps eller akut ischemisk leverskada är möjligt under användning av furosemid (se avsnitt 4.8). Triamteren i preparatet kompenserar effekten av furosemid på elektrolytbalansen och minskar risken för utveckling av hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi.

Diuretikabehandling ska inte avslutas plötsligt hos hjärtsviktpatienter, utan gradvis för att undvika akut försämring av insufficiensen. Vid lungödem som orsakats av hjärtinfarkt ska diuretika doseras försiktigt med avseende på hypotension och cirkulationskollaps.

Vid behandling av patienter med levercirros och askites med furosemid och triamteren ska elektrolytbalansen hos patienten övervakas noga, och det ska säkerställas att patientens vikt inte sjunker mer än 900–1 000 g/dygn på grund av diures. Försiktighet ska iaktas även i denna situation för att undvika utvecklingen av hypotension. Encefalopati kan förvärras hos patienter med svår leversvikt.

Utveckling av megaloblastisk anemi är möjligt hos patienter som lider av folsyrabrist (särskilt levercirrospatienter). Triamteren är en svag folsyraantagonist, vilket kan förvärra denna brist.

Symptomatisk hypotension som leder till yrsel, svimning eller medvetandeförlust kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, och särskilt hos äldre patienter, patienter som använder andra eventuellt hypotensionframkallande läkemedel samt hos patienter, vars andra sjukdomar eller besvär utgör en risk för hypotension.

Furosemid, och triamteren i något mindre utsträckning, kan utsätta för hyperurikemi och gikt.

Användning av triamteren har i en omfattande undersökning beskrivits vara förknippad med 0,4 % av uroliter.

Användning av furosemid kan försvaga blodsockerbalansen hos diabetiker.

Furosemid kan sänka HDL-kolesterol i serum samt höja LDL-kolesterol och triglycerider (se avsnitt 4.8).

Höga furosemiddoser är ototoxiska, vilket kan uppträda i form av tinnitus, yrsel och reversibel eller icke-reversibel hörselnedsättning. Detta ska vanligtvis endast beaktas vid parenteral dosering. Andra ototoxiska läkemedel kan förstärka denna effekt (se avsnitt 4.5).

Plötslig diures kan orsaka urinretention hos patienter som lider av prostatahyperplasi.

I kontrollerade risperidonstudier som utfördes på äldre demenspatienter var samtidig användning av furosemid och risperidon förknippad med högre dödlighet (7,3 %, medelålder 89 år, omfång 75–97) jämfört med endast risperidon (3,1 %, medelålder 84 år, omfång 70–96) eller furosemid (4,1 %, medelålder 80 år, omfång 67–90). Den ökade dödligheten som var förknippad med samtidigt bruk av furosemid och risperidon observerades i två av fyra kliniska studier. Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (främst låga doser av tiaziddiuretika) var inte förknippad med liknande fynd.

En förklarande patofysiologisk mekanism har inte identifierats och ingen enhetlig dödsorsak har konstaterats. Trots detta ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av furosemid eller andra potenta diuretika med risperidon, och nyttorna och skadorna av denna läkemedelskombination ska övervägas före man fattar beslut om dess användning. Hos patienter som använde andra diuretika samtidigt med risperidon iaktogs ingen ökad dödlighetsrisk. Oberoende av medicineringen var uttorkning en allmän riskfaktor för dödlighet och därför bör uttorkning undvikas noga hos äldre demenspatienter.

#### *Pediatrisk population*

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av prematura på grund av risken för utveckling av urinstenssjukdom eller nefrokalcinos. Njurfunktionen ska övervakas och en ultraljudsundersökning av njurarna ska genomföras (se avsnitt 4.8).

#### Hjälpämnen

Furesis comp-tabletter innehåller laktosmonohydrat 87,3 mg/tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Triamteren minskar på risken för hypokalemi som furosemid orsakar. Denna interaktion utgör grunden för användningen av Furesis comp.

**Resiner** (kolestyramin och kolestipol) hämmar absorptionen av furosemid i praktiken, och därför bör de intas vid olika tidpunkter: först furosemid och resin 4–6 timmare senare. Även samtidigt födointag försvagar absorptionen av furosemid med ca en tredjedel.

**Probenecid**, och **indometacin** i något mindre utsträckning, försvagar sekretionen av furosemid i tubuli, fördröjer dess eliminering och försvagar dess diuretiska effekt.

Som prostaglandinsynteshämmare kan **NSAID-läkemedel** försvaga den diuretiska och natriuretiska effekten av furosemid. Den prostaglandinmedierade vasodilatationen av venösa kapacitanskärl som furosemid orsakar kan också försvagas på grund av NSAID-läkemedel.

**Rökning** försvagar den diuretiska effekten av furosemid.

**Fenytoin** försvagar den diuretiska effekten av furosemid med 30–50 %. Allvarlig hyponatremi har rapporterats vid samtidigt bruk av furosemid och **karbamazepin**.

Furosemid och **aminoglykosidantibiotika** kan öka varandras ototoxiska och nefrotoxiska effekter vid samtidig användning. Furosemid ökar nefrotoxiciteten av **cefalosporiner**.

Furosemid höjer plasmakoncentrationerna av **teofyllin**.

Furosemid kan försvaga elimineringen av **litium**. Effekten är ändå lindrigare än med tiaziddiuretika. Patientens serumkoncentration av litium ska övervakas om furosemid läggs till i eller tas bort från medicineringsplanen.

Furosemid förstärker effekten av andra **blodtryckssänkande medel** och försvagar effekten av **blodtryckshöjande medel**. Detta ska beaktas särskilt vid administrering av furosemid med tiaziddiuretika eller osmotiska diuretika (oberäknelig förstärkning av diures och elektrolytstörningar) samt med angiotensinkonvertasinhämmare (ACE) och angiotensinreceptorblockerare (det plötsliga försvagandet av renineffekten, som höjts av furosemid, kan utsätta för hypotension).

Furosemidinducerad hypokalemi kan utsätta för **digitalis**intoxikation och relaterade arytmier såväl som för sotalolinducerade arytmier. Effekten av kompetitiva muskelrelaxanter kan förstärkas vid hypokalemi. **Kortikosteroider**, **glycyrrizin** i lakrits och **amfotericin-B** kan öka furosemidinducerad hypokalemi.

**Klofibrat** konkurrerar med furosemid om samma bindningsställe i serumets albumin. Detta kan ha en klinisk betydelse vid behandlingen av patienter med låga proteinnivåer (t.ex. patienter med nefros). Furosemid ändrar inte signifikant farmakokinetiken av **warfarin**. Den furosemidinducerade, starka diuresen som är associerad med uttorkning hos patienten kan ändå försvaga den antitrombotiska effekten av warfarin.

Furosemid kan störa vissa glukosbestämningar från urin som genomförts med remstest.

Se avsnitt 4.4 för information om ökad dödlighet bland äldre demenspatienter i samband med samtidigt bruk av risperidon.

Utveckling av hyperkalemi är möjligt om triamteren används samtidigt med **kaliumsalter**, **kaliuminnehållande läkemedel**, **amilorid**, **spironolakton**, **angiotensinkonvertashämmare** eller **AT II-receptorblockerare**. Furosemiden i preparatet kompenserar dock denna effekt.

Användning av triamteren har beskrivits ha ökat toxiciteten av **amantadin** och vara förknippad med allvarlig hyponatremi i samband med användning av **trimetoprim**.

**NSAID-läkemedel** minskar effekten av triamteren och kan orsaka förvärrad njursvikt under triamterenbehandling.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Furosemid passerar placentan väl och kan försvaga dess blodcirkulation genom att minska blodvolymen hos modern. Diuretika bör inte användas under graviditeten ifall blodflödet i placentan är signifikant minskad (t.ex. vid preeklampsi). Elektrolytstörningar kan förekomma hos den nyfödda om modern använt furosemid före förlossningen. Även triamteren passerar placentan.

### Amning

Furosemid och triamteren utsöndras i små mängder i bröstmjolk och furosemid kan också försvaga mjölkutsöndringen.

Vid användning av furosemid och triamteren under graviditet och amning rekommenderas noggrant övervägande av dess behov.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den slumpmässigt förekommande blodtryckssänkningen i början av behandlingen kan orsaka yrsel eller svindel, varvid man bör avstå från bilkörning och användning av maskiner. Annars lär furosemid inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Furosemid

Den största delen av biverkningarna av furosemid har att göra med dess farmakologiska effekt. Biverkningarna uppträder oftare hos patienter som är i dåligt skick eller som lider av flera olika sjukdomar.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  och  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Benmärgsdepression, aplastisk anemi, agranulocytos, trombocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni	
Metabolism och nutrition	Uttorkning, hyponatremi, hypokloremisk metabol alkalos, hypokalemi, hypokalcemi, hypomagnesemi	Försvagad glukostolerans, hyperurikemi, gikt, sänkning av HDL-kolesterolhalten i serum, förhöjning av LDL-halt och triglycerider		
Psykiska störningar		Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, hypestesier		Yrsel, svimning och medvetandeförlust (på grund av symptomatisk hypotension)
Ögon		Synrubbingar		
Öron och balansorgan		Hörsselförlust (ibland irreversibel)	Tinnitus, nedsatt hörsel	
Hjärtat		Arytmier		
Blodkärl		Hypotension, hypovolemi	Vaskuliter	
Magtarmkanalen		Muntorrhet, törst, illamående, störningar i tarmfunktionen	Pankreatit	
Lever och gallvägar			Kolestas	
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag: urtikaria, purpura, <i>erythema multiforme</i> , exfoliativ dermatit,	Bullös pemfigoid, toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons

			ljusöverkänslighet	syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Minskad urinmängd, urininkontinens, urinretention (hos patienter med prostatahyperplasi)	Nefrokalcinos hos nyfödda och prematura, interstitiell nefrit	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Kraftlöshet, trötthet	Feber	

### *Pediatrik population*

Furosemid kan orsaka hyperkalciuri, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreos hos prematura spädbarn. Användning av furosemid hos prematura kan också leda till sensorineural hörselskada och hämma slutning av *ductus arteriosus*.

### Triamteren

Den vanligaste biverkningen av triamteren är hyperkalemi (furosemid minskar dess prevalens).

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: Vanliga (> 1/100), mindre vanliga (> 1/1 000 och < 1/100), sällsynta ( $\geq$  1/10 000 och < 1/1 000, inklusive enstaka rapporter).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Megaloblastisk anemi, pancytopeni
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi	Hyperurikemi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Blodkärl		Hypovolemi	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré	Muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Fotodermatit, pseudoporfyri
Njurar och urinvägar		Höjning av kreatininvärden i serum, reversibel, mild njursvikt	Interstitiell nefrit, uroliter
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället			Läkemedelsfeber, svaghetskänsla

### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser leder till ökad diures, natriures, hypovolemi och blodtryckssänkning (se även avsnitt 4.8). Om överdosen intagits nyligen, rekommenderas en magsköljning. Medicinskt kol ges upprepade gånger och en tarmsköljning kan övervägas. Patientens vätske- och elektrolytbalans bör övervakas. Vid behov kan man stödja patientens blodcirkulation med en natriumkloridinfusion. För övrigt är behandlingen symptomatisk. En hemodialys kan påskynda elimineringen av triamteren.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, loop-diuretika och kaliumsparande medel, ATC-kod: C03EB01.

Furosemid är ett kortverkande sulfonamidderivat och loopdiuretikum, vars verkningsställe är den uppåtgående delen av Henles slynga. Furosemid hämmar reabsorptionen av natrium, kalium, klorid, magnesium och kalcium, och åstadkommer en dilaterande effekt på blodkärlen i njurarna genom dess ökning av renal cirkulation. Dessutom ökar furosemid venös kapacitans, vilket i sin tur minskar preload i vänstra hjärtkammaren. Furosemid kan också öka reninaktiviteten samt plasmakoncentrationerna av noradrenalin och arginin-vasopressin. Förändringarna i renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan påverka utvecklingen av akut tolerans. Furosemid höjer njurarnas prostaglandinhalter, men man vet inte om detta beror på ökad syntes, hämning av nedbrytningen eller både och. Det verkar som att prostaglandinerna medierar diuretisk och natriuretisk effekt. Den primära effekten verkar vara en förändring i njurarnas hemodynamik, vilket leder till ökad utsöndring av elektrolyter och vätska. Det väsentliga för effekten av furosemid är dess passage i njurkanalen, snarare än dess plasmakoncentration. På grund av den starka proteinbindningen passerar vanligtvis en relativt liten mängd furosemid i glomerulusfiltratet. Däremot passerar furosemid över i proximal tubulus genom aktiv utsöndring med hjälp av den ospecifika transportören av organiska syror. Vid njursvikt försvagas furosemidens effekt och passage i tubulus. Vid nefrotiskt syndrom binder den ökade mängden protein furosemid i tubulus och försvagar svaret. Vid leversvikt kan den natriuretiska effekten av furosemid försvagas medan den kaliuretiska effekten bibehålls.

Triamteren är ett svagt kaliumsparande diuretikum som hämmar reabsorptionen av natrium i distal njurtubuli genom sin bindning till luminala  $\text{Na}^+$ -transportproteiner. Detta minskar på potentialskillnaden som vanligtvis skulle orsaka utsöndring av  $\text{K}^+$ -jonen i tubulus. Effekten av triamteren är oberoende av aldosteron. Triamteren höjer halten av  $\text{K}^+$  i serum och intracellulär  $\text{Mg}^{++}$ - och  $\text{K}^+$ -halt vid diuretikainducerad hypokalemi.

Furosemid och triamteren förstärker effekten av varandra och övriga blodtryckssänkande medel. Vid samtidigt bruk med furosemid minskar triamteren den furosemidinducerade risken för hypokalemi.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av furosemid är individuell och påverkas av flera olika faktorer, såsom samtidigt födointag (fördröjer och kan minska absorption) och patientens sjukdomar (okompenserad hjärtsvikt och svullnader minskar absorption). Den maximala koncentrationen av furosemid uppnås på ca 1,5 timmar efter intag av tabletten. Biotillgängligheten med orala formuleringar varierar mellan 25–80 %. Det finns dock ingen direkt korrelation mellan mängden absorberat läkemedel och diures. Furosemid absorberas bäst från en sur omgivning, dvs. från magsäcken, och långsammare från tunntarmen. Enterohepatiskt kretslopp har konstaterats. Förstapassagemetabolism sker huvudsakligen i mag- och tarmväggen, och endast 10-procentigt i levern. Det har spekulerats att detta är orsaken bakom den varierande absorptionen. Furosemid binds starkt till plasmaproteiner, främst till albumin, och dess fria andel varierar mellan 1–4 %. Sulfonamider kan tränga undan furosemid ur dess proteinbindningar, men detta har ingen klinisk betydelse. Distributionsvolymen är ca 0,1–0,2 l/kg.



Furosemid metaboliseras genom glukuronidering, främst i njuren, och 10–20 % utsöndras i urinen och avföringen som farmakologiskt inaktivt furosemidglukuronat. En mycket liten del kan metaboliseras till saluamin. Den största delen av furosemid utsöndras dock oförändrad i urinen med hjälp av den aktiva transportören i proximal tubulus. Clearance av furosemid är i normala situationer 2 ml/min/kg. Clearance påverkas av ålder (minskad hos nyfödda, prematura och äldre patienter), andra sjukdomar (minskad i samband med hjärtsjukdomar, uremi eller njursvikt) och läkemedelsinteraktioner. Halveringstiden för elimineringen är ½–2 timmar hos friska personer, och förlängs betydligt vid njursvikt. Halveringstiden kan vara något längre hos patienter med funktionsstörning i levern eller hjärtsvikt. Hos äldre patienter är elimineringen av furosemid förknippad med njurfunktionen och blir vanligtvis långsammare.

Triamteren absorberas i varierande mängder och biotillgängligheten varierar mellan 30–80 %. Förstapassagemetabolism sker till 40 %. Den maximala serumkoncentrationen uppnås på 1,5–2,5 timmar. Bundenheten till plasmans proteiner är låg, 45–70 %. Uppskattningarna om distributionsvolymen varierar betydligt mellan 2–13 l/kg. Triamteren metaboliseras till p-hydroxitriamteren och sulfatkonjugeras till en metabolit, vars farmakologiska aktivitet är likvärdig med modersubstansen. Halveringstiden för elimineringen av denna metabolit är densamma som för triamteren, 2–4 timmar. I urinen utsöndras 50–70 % av dosen, och därav 1–10 % som oförändrat triamteren. Både lever- och njursvikt fördröjer elimineringen av triamteren.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Akut och kronisk toxicitet av furosemid är associerade med störningar i vätske-, syra- och elektrolytbalansen som furosemid orsakar. Furosemid är varken en karcinogen, mutagen eller teratogen förening. I djurförsök har det inte framkommit att triamteren skulle påverka fertilitet, och inga teratogena effekter har uppträtt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Stärkelse, pregelatiniserad  
Polysorbat 80  
Gelatin  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30, 50 och 100 tabletter, polyetenplastburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

6641

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3 oktober 1973

Datum för den senaste förnyelsen: 14 mars 2006

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.11.2020