

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesix[®] 40 mg -tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Furosemidi 40 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tabletti, koodi AB22. Ristikkäisjakouurre mahdollistaa tabletin jakamisen kahteen tai neljään osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sydän- maksa- ja munuaisperäiset turvotukset.

Palovammojen, laskimoinfusienssin ja laskimotukosten aiheuttamat turvotukset.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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.

Prereenaalinen tai postreenaalinen 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, hypokloreemisen metabolisen alkaloosin, hypomagnesemian, hypokalsemian, hyponatremian ja tähän liittyvän ekstrasellulaarinnesteen vajeen, hypotension, verenkiertokollapsin tai akuutin iskeemisen maksavaurion kehittyminen on mahdollista furosemidin käytön yhteydessä. (ks. 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 sekundäärisestä 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.

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 entsyymien (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 hypokalemiata voivat lisätä kortikosteroidit, lakritsin sisältämä glykyrretsiini 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 Raskaus ja imetys

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.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 suuria annoksia käytettäessä. Yleisimpiä ovat lievät neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$
 Yleiset: $\geq 1/100$ ja $< 1/10$
 Melko harvinaiset: $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
 Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
 Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$
 Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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, pyörtymisen 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 harvinaiset	dehydraation aiheuttama ortostaattinen hypotensio ja synkopee
	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 kudokset	Yleiset	ihottuma, kutina, urtikaria, purppura, valoyliherkkyys
	Melko harvinaiset	eksfoliatiivinen dermatiitti, nekrotisoiva angioitti, 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

4.9 Yliannostus

Yliannostus johtaa lisääntyneeseen diureesiin, natriureesiin, hypovolemiaan ja verenpaineen alenemiseen (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Lääkehiiltä annetaan toistuvasti. 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 linnon nouseva paksuseinäinen osa. Furosemidi sitoutuu palautuvasti tubuluksen solujen luminaalisella solukalvolla sijaitsevien Na^+ - K^+ - 2Cl^- -symporttereiden kloridi-onia 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 laskeutessa. Akuutisti virtsahapon erityksensä lisääntyy mutta pitkäaikaisessa 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 glomerulusfiltraatio säilyy entisellään. Furosemidi 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 normaalisti varsin vähän furosemidia. Sen sijaan furosemidi 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 heikentä kaliureettisen vaikutuksen säilyessä. Furosemidi aiheuttaa vähemmän kaliumin menetystä kuin tiatsidihidisteet ja lisäksi virtsan natrium-kaliumsuhte on furosemidillä korkeampi kuin tiatsideilla. Resistenssiä voi esiintyä vaikeissa turvotustapauksissa. Spironolaktonin yhdistäminen furosemidihoitoon voi tällöin

lisätä diureesia.

5.2 Farmakokineetiikka

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. Furosemidi imeytyy parhaiten happamassa ympäristössä eli mahalaukusta ja hitaammin ohutsuolesta. 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 proteiinisidoksistaan, 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 proksimaalitulbuluksessa aktiivisen transportterin avulla. Eliminaation puoliintumisaika 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 huoneenlämmössä (15–25 °C), suojassa valolta

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

100 tablettia. Pakkaus: polyeteenipurkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy
PL 1406
00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7988

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.1980 / 25.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2015