

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 10 mg furosemidia.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 20 mg furosemidia (20 mg/2 ml).

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 40 mg furosemidia (40 mg/4 ml).

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 50 mg furosemidia (50 mg/5 ml).

Apuaineet:

2 ml steriiliä liuosta sisältää noin 7 mg natriumia.

4 ml steriiliä liuosta sisältää noin 15 mg natriumia.

5 ml steriiliä liuosta sisältää noin 19 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos (pH: 8,0–9,3).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kun tarvitaan nopeaa diureesia. Käytetään hätätilanteissa tai kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen. Käyttöaiheita ovat

- *sydän- tai maksasairauteen liittyvät turvotukset ja/tai askites*
- *munuaissairauteen liittyvät turvotukset (nefroottisen oireyhtymän yhteydessä perussairauden hoito on oleellista)*
- *keuhkopöhö (esim. akuutin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä)*
- *hypertensiivinen kriisi (muiden hoitotoimenpiteiden lisänä)*

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: laskimoon tai (poikkeustapauksissa) lihakseen

Yleistä tietoa:

Furosemidin parenteraalinen anto on aiheellista tapauksissa, joissa anto suun kautta ei ole mahdollista tai se ei ole tehokasta (esim. tapauksissa, joissa imeytyminen suolistosta on heikentynyt) tai kun tarvitaan nopeaa vaikutusta. Optimaalisen tehon saavuttamiseksi ja vastareaktioiden ehkäisemiseksi jatkuva furosemidi-infuusio on yleensä parempi kuin toistuvat bolusinjektiot.

Voimassa olevat hoitosuosituksot on otettava huomioon.

Jos jatkuva furosemidi-infuusio ei ole mahdollinen jatkohoitona yhden tai useamman bolusannoksen jälkeen, tulee jatkohoitona mieluummin käyttää pieniä bolusannoksia lyhyin annosvälein (noin joka 4. tunti) kuin suuria bolusannoksia pitemmin annosvälein. Hoito säädetään yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan maksimaalisen hoidollisen vasteen saavuttamiseksi ja vasteen ylläpitoon tarvittavan vähimmäisannoksen määrittämiseksi.

Furosemidi-injektio tai -infuusio on annettava hitaasti laskimoon. Infuusio- tai injektionopeus saa olla enintään 4 mg/min. Furosemidia ei saa koskaan antaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa.

Furosemide Accord annetaan yleensä laskimoon. Furosemidia annetaan lihakseen vain erityistapauksissa, joissa oraalinen ja laskimonsisäinen anto on mahdotonta. On huomattava, että lihaksensisäinen anto ei sovi akuuttien tilojen, kuten keuhkopöhön, hoitoon.

Aikuiset:

Ellei jokin sairaustila edellytä toisin (ks. alla), suositeltu aikuisten ja yli 15-vuotiaiden nuorten aloitusannos on 20–40 mg furosemidia laskimoon (tai erityistapauksissa lihakseen). Enimmäisannos vaihtelee yksilöllisen vasteen mukaan.

Jos suuremmat annokset ovat tarpeen, annosta suurennetaan 20 mg:n erissä annosvälin ollessa vähintään 2 tuntia.

Suosittelu aikuisten enimmäisannos on 1 500 mg furosemidia vuorokaudessa.

Infusiona annettava Furosemide Accord voidaan antaa laimentamattomana tasaisella nopeudella infuusiopumpulla tai liuos voidaan edelleen laimentaa yhteensopivalla laimennusliuoksella, kuten natriumkloridi-injektioneste (Sodium Chloride Injection B.P.) tai Ringerin liuos injektioita varten. Kummassakin tapauksessa infuusionopeus saa olla enintään 4 mg/min.

Furosemidin parenteraalinen anto on aiheellista tapauksissa, joissa anto suun kautta ei ole mahdollista tai se ei ole tehokasta (esim. tapauksissa, joissa imeytyminen suolistosta on heikentynyt) tai kun tarvitaan nopeaa vaikutusta. Jos parenteraalista antoa käytetään, on suositeltavaa siirtyä oraaliseen antoon mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret (enintään 18-vuotiaat):

Kokemusta käytöstä lapsille ja nuorille on vain vähän. Furosemidin laskimonsisäistä antoa lapsille ja alle 15-vuotiaille nuorille suositellaan vain erityistapauksissa.

Annostus riippuu kehon painosta, ja suositeltu vuorokausiannos on 0,5–1 mg/kg. Enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa.

Oraaliseen antoon on vaihdettava mahdollisimman pian.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini > 5 mg/dl), furosemidin infuusionopeudeksi suositellaan enintään 2,5 mg/min.

Iäkkäät:

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

Erityiset annossuositukset:

Aikuisten annostus seuraavissa tiloissa:

- Krooniseen ja akuuttiin sydämen vajaatoimintaan liittyvät turvotukset

Suosittelu aloitusannos on 20–40 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa potilaan vasteen mukaisesti. Annos annetaan kahtena tai kolmena kerta-annoksena vuorokaudessa kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa ja bolusannoksena akuutissa sydämen vajaatoiminnassa.

- Munuaissairauteen liittyvät turvotukset

Suosittelun aloitusannos on 20–40 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa potilaan vasteen mukaisesti. Kokonaisvuorokausiannos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen vuorokaudessa.

Jos tämä ei johda optimaaliseen nesteeseen erityksen lisääntymiseen, furosemidi on annettava jatkuvana infuusiona laskimoon alkunopeudella 50–100 mg tunnissa.

Ennen furosemidihoidon aloittamista hypovolemia, hypotensio sekä happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon häiriöt on korjattava.

Dialyysipotilaille tavanomainen ylläpitoannos on 250–1 500 mg vuorokaudessa.

Nefroottista oireyhtymää sairastavilla potilailla annos on määrättävä varoen, koska haittavaikutusten riski on suurempi.

- Maksasairauteen liittyvät turvotukset

Kun ehdottomasti tarvitaan laskimonsisäistä hoitoa, aloitusannos on 20–40 mg. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa vasteen mukaisesti. Kokonaisvuorokausiannos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen.

Furosemidia voidaan käyttää yhdessä aldosteroniantagonistien kanssa tapauksissa, joissa nämä aineet yksinään käytettyinä eivät ole riittäviä. Komplikaatioiden, kuten ortostaattisen intoleranssin tai happo-emästasapainon ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden tai hepaattisen enkefalopatian välttämiseksi annos on sovitettava huolellisesti, jotta saataisiin aikaan vähittäinen nesteensoisto.

Tämä annos saa aikaan aikuisilla noin 0,5 kg:n painon alenemisen vuorokaudessa.

Jos turvotukseen liittyy askites, tehostetun diureesin aiheuttama painonlasku saa olla enintään 1 kg/vrk.

- Keuhkopöhö (akuutissa sydämen vajaatoiminnassa)

Aloitusannos on 40 mg furosemidia laskimoon. Jos potilaan tila vaatii, annetaan 30–60 minuutin kuluttua toinen 20–40 mg:n furosemidi-injektio.

Furosemidia käytetään muiden hoitotoimenpiteiden lisänä.

- Hypertensiivinen kriisi (muiden hoitotoimenpiteiden lisänä)

Suosittelun aloitusannos hypertensiivisessä kriisissä on 20–40 mg bolusinjektiona laskimoon.

Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa potilaan vasteen mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Anuria tai munuaisten vajaatoiminta ja oligoanuria, johon ei saada vastetta furosemidilla.
- Munuaisten vajaatoiminta, joka johtuu munuais- tai maksatoksisten aineiden aiheuttamasta myrkytyksestä.
- Munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy maksakooma.
- Vaikea hypokalemia tai vaikea hyponatremia.
- Hypovolemia (johon liittyy tai ei liity hypotensio) tai dehydraatio.
- Tajuttomuus- tai esitajuttomuustilat, joihin liittyy maksaenkefalopatia.
- Sulfonamideille (esim. sulfonyyliureat tai sulfonamidiryhmän antibiootit) yliherkillä potilailla voi esiintyä ristiyliherkkyyttä furosemidille.
- Imetyks (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huolellinen seuranta on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilaalla on osittainen virtsanvirtauksen este (esim. prostatahypertrofia). Virtsantulo on varmistettava.

- Potilaalla on hypotensio tai voimakkaan verenpaineen laskun vaara (potilaat, joilla on sepelvaltimoahtauma tai aivovaltimoahtauma).
- Potilaalla on oirehtiva tai piilevä diabetes mellitus tai vaihteleva verensokeritaso (säännöllinen verensokeritason seuranta on välttämätöntä).
- Potilaalla on kihti ja hyperurikemia (säännöllinen seerumin virtsahappopitoisuuden seuranta on välttämätöntä).
- Potilaalla on maksasairaus tai hepato-renaalinen oireyhtymä (samanaikainen munuaisten vajaatoiminta ja vaikea maksasairaus).
- Hypoproteinemiam (liittyneenä nefroottiseen oireyhtymään, furosemidin vaikutus voi vähentyä ja sen ototoxisuus lisääntyä).
- Samanaikainen litiumlääkitys (litiumpitoisuuden seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.5).
- Akuutti porfyria (diureettien käyttöä ei pidetä turvallisena akuutin porfyrian yhteydessä ja varovaisuus on tarpeen).
- Jos turvotukseen liittyy askites, tehostetun diureesin aiheuttama painonlasku saa olla enintään 1 kg/vrk.
- Liian voimakas diureesi voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota tai akuutteja hypotensiotiloja.
- Tulehduskipulääkkeet saattavat estää furosemidin ja muiden diureettien diureettista vaikutusta. Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa nefrotoksisuusriskiä.
- Jos aiheellista, hypotensio tai hypovolemia on korjattava ennen hoidon aloittamista.

Huolellinen annostitus on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- Elektrolyyttipitoisuuksien muutokset (esim. hypokalemia, hyponatremia). Hypokalemian hallitsemiseksi tai välttämiseksi voidaan tarvita kaliumlisä ja/tai ruokavaliomuutoksia.
- Nestetilavuuden muutokset, kuivumistila, veritilavuuden pieneneminen ja verenkiertokollapsi sekä mahdollinen tromboosi ja embolia, varsinkin iäkkäillä suurilla annoksilla käytettäessä.
- Ototoxisuus (jos antonopeus ylittää 4 mg/min) – muiden ototoksisten aineiden samanaikainen antaminen voi lisätä tätä riskiä, ks. kohta 4.5.
- Suurten annosten anto.
- Etenevä ja vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Anto sorbitolin kanssa. Molempien aineiden samanaikainen antaminen voi johtaa kuivumiseen (sorbitoli voi lisätä nestehukkaa aiheuttamalla ripulia).
- Lupus erythematosus.
- Lääkitys, joka pidentää QT-väliä.

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

Keskoset (nefrokalinoosin/nefrolitiaasin kehittyminen mahdollista; munuaisten toimintaa on seurattava ja tehtävä ultraäänitutkimus). Keskosille, joilla on hengitysvaikeusoireyhtymä, furosemidihoito ensimmäisten elinviikkojen aikana voi lisätä avoimen valtimotiehyen riskiä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on altis elektrolyyttivajeelle.

Seerumin natriumin, kaliumin ja kreatiniinin säännöllistä seuranta suositellaan yleisesti furosemidihoidon aikana. Tarkkaa seuranta tarvitaan varsinkin potilaille, joilla on elektrolyytitasapainon häiriöiden tai merkittävän nestehukan suurentunut riski (esim. oksentelun tai ripulin takia).

Hypovolemia tai dehydraatio sekä mikä tahansa merkittävä elektrolyytti- tai happo-emästasapainon häiriö on korjattava. Tämä voi edellyttää furosemidihoidon keskeyttämistä tilapäisesti.

Potilaille, joilla on suuri riski sairastua varjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan, ei pidä käyttää furosemidia diureesiin varjoaineen aiheuttaman nefropatian ehkäisytöimenpiteiden osana.

Risperidonin samanaikainen käyttö

Iäkkäille dementiapotilaille tehdyissä, risperidonia koskevissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin suurempaa kuolleisuutta sekä furosemidia että risperidonia saaneilla potilailla (7,3 %; keskimääräinen ikä 89 vuotta, ikäväli 75–97 vuotta) verrattaessa ainoastaan risperidonia saaneisiin potilaisiin (3,1 %; keskimääräinen ikä 84 vuotta, ikäväli 70–96 vuotta) tai ainoastaan furosemidia saaneisiin (4,1 %; keskimääräinen ikä 80 vuotta, ikäväli 67–90 vuotta). Risperidonin ja muiden diureettien (lähinnä pieninä annoksina annettujen tiatsididiureettien) samanaikaiseen käyttöön ei liittynyt vastaavia löydöksiä.

Selittävää patofysiologista mekanismeja 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 (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Valoherkkyys: Valoherkkyysreaktioita on raportoitu. Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos hoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Furosemide Accord 10 mg/ml injektioneste, liuos (2 ml, 4 ml ja 5 ml)

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohti, ts. käytännöllisesti katsoen se ei sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Litium:

Furosemidi voi vähentää litiumin eritystä, mikä johtaa sydäntoksisien vaikutusten ja litiumin toksisuuden voimistumiseen. Siksi tätä yhdistelmää ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhdistelmän käyttö katsotaan välttämättömäksi, litiumpitoisuutta on seurattava huolellisesti ja litiumin annosta on muutettava.

Risperidoni:

Käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Ks. kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet tiedot iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen furosemidin käytön yhteydessä.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ototoksiset lääkkeet (esim. aminoglykosidit, sisplatiini):

Furosemidi voi voimistaa tiettyjen lääkeaineiden (esim. aminoglykosidien ja antibioottien, kuten kanamysiinin, gentamysiinin ja tobramysiinin) ototoksisuutta, varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilailla. Koska tämä voi johtaa pysyviin vaurioihin, näitä lääkeaineita on käytettävä furosemidin kanssa ainoastaan, jos tämä on lääketieteellisistä syistä välttämätöntä.

Kloraalihydraatti:

Yksittäisissä tapauksissa furosemidin anto laskimoon 24 tuntia ennen kloraalihydraatin antoa voi aiheuttaa ihon punoitusta ja kuumotusta, liiallista hikoilua, rauhattomuutta, pahoinvointia, verenpaineen nousua ja takykardiaa. Furosemidin ja kloraalihydraatin samanaikaista antoa ei tämän takia suositella.

Karbamatsepiini ja aminoglutetimidi:

Samanaikainen karbamatsepiinin tai aminoglutetimidin käyttö saattaa lisätä hyponatremian riskiä.

Muut verenpainelääkkeet:

Tiettyjen muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden (muut diureetit ja muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat) vaikutus saattaa voimistua annettaessa samanaikaisesti furosemidia.

ACE:n estäjät ja angiotensiini-II-reseptorin antagonistit:

Muiden verenpainelääkkeiden vaikutukset voivat voimistua annettaessa niitä samanaikaisesti furosemidin kanssa. Äärimmäisissä tapauksissa yhdistelmäkäyttö ACE:n estäjien kanssa on aiheuttanut vaikeaa verenpaineen alenemista ja sokkia sekä munuaistoiminnan heikkenemistä (yksittäisissä tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa), kun ACE:n estäjää on annettu ensimmäisen kerran tai kun sitä on annettu suuri annos ensimmäisen kerran (ensimmäisen annoksen hypotensio). Furosemidihoito tulisi mahdollisuuksien mukaan keskeyttää tilapäisesti (tai ainakin annosta pienentää) kolmeksi vuorokaudeksi ennen kuin hoito ACE:n estäjällä tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistilla aloitetaan tai ACE:n estäjän tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistin annosta suurennetaan.

Diureetteja käyttävien potilaiden hypotensio voi voimistua ja munuaistoiminta heikentyä. Munuaisten vajaatoimintaa voi myös esiintyä yhdistelmän alkuannosten yhteydessä tai kun ACE:n estäjää tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistia annetaan suurina annoksina ensimmäistä kertaa.

Tiatsidit:

Synergistisiä diureettisia vaikutuksia voi esiintyä furosemidin ja tiatsidien yhteisvaikutusten tuloksena.

Diabeteslääkkeet:

Glukoositoleranssia voi esiintyä, koska furosemidi voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutuksia.

Metformiini:

Furosemidi voi suurentaa veren metformiinipitoisuutta. Toisaalta metformiini voi pienentää furosemidin pitoisuutta. Riski liittyy maitohappoasidoosin yleisyyteen toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Sydänglykosidit (digoksiini) ja muut lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa:

Kaliumpitoisuuden pieneneminen voi pahentaa digitalistoksisuutta. Siksi kaliumpitoisuuksia on seurattava.

Jotkin elektrolyyttihäiriöt voivat lisätä tiettyjen sellaisten lääkkeiden toksisuutta, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä (esim. luokan I ja III rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja kvinolonit). Plasman kaliumpitoisuuksien ja EKG:n seuranta suositellaan.

Fibraatit:

Furosemidin ja fibriinihappojohdosten (esim. klofibratin ja fenofibratin) pitoisuudet veressä voivat suurentua samanaikaisen käytön aikana (varsinkin hypoalbuminematapauksissa). Sen suurentunutta vaikutusta/toksisuutta on seurattava.

Tulehduskipulääkkeet ja suuret salisylaattiannokset:

Tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien koksibit) voivat aiheuttaa äkillistä munuaisten vajaatoimintaa tapauksissa, joissa esiintyy hypovolemiata, ja vähentää furosemidin diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta. Suurten salisylaattiannosten käyttö yhdessä furosemidin kanssa voi altistaa salisylaattien toksisuudelle. Tämä johtuu heikentyneestä munuaisherityksestä tai munuaisten toiminnan muutoksesta.

Nefrotoksiset lääkeaineet (esim. polymyksiinit, aminoglykosidit, kefalosporiinit, organoplatiinit, immunosuppressantit, jodioitu varjoaine, foskarneetti, pentamidiini):

Furosemidi voi voimistaa nefrotoksisten lääkeaineiden nefrotoksisia vaikutuksia.

Antibiootit, kuten kefalosporiinit – munuaisten toimintahäiriötä voi kehittyä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti furosemidia ja suuria annoksia tiettyjä kefalosporiineja. Sytotoksisten vaikutusten riski on olemassa, jos sisplatiinia ja furosemidia käytetään samanaikaisesti.

Lisäksi sisplatiinin nefrotoksisuus voi lisääntyä, jos furosemidia ei anneta pieninä annoksina (esim. 40 mg potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta) ja jos nestetasapaino ei ole positiivinen, kun furosemidia käytetään tehostettuun diureesiin sisplatiinihoidon aikana.

Lääkeaineet, jotka erittyvät merkittävässä määrin munuaistubulusten kautta: Probenesidi, metotreksaatti ja muut lääkeaineet, jotka furosemidin lailla erittyvät merkittävässä määrin munuaistubulusten kautta, voivat vähentää furosemidin vaikutuksia. Toisaalta furosemidin voi vähentää näiden lääkeaineiden eliminaatiota munuaisista. Hoito suurilla annoksilla (erityisesti sekä furosemidin että muiden lääkeaineiden) voi johtaa kohonneisiin pitoisuuksiin seerumissa ja furosemidin tai samanaikaisen muun lääkityksen lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin.

Perifeeriset adrenergiset estäjät:

Furosemidin samanaikainen anto voi voimistaa näiden lääkeaineiden vaikutuksia.

Fenobarbitaali ja fenytoiini:

Furosemidin vaikutus voi heikentyä näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Tubokurariini, kurariinijohdannaiset ja suksinyylikoliini:

Furosemidin voi vahvistaa tai pitkittää näiden lääkeaineiden lihasjännitystä vähentävää vaikutusta.

Glukokortikoidit, karbenoksoloni, amfoterisiini B, G-penisilliini, kortikotropiini, laksatiivit ja lakritsi:

Furosemidin samanaikainen anto glukokortikoidien, karbenoksolonin, suuren lakritsimäärän tai laksatiivien pitkäaikaikäytön kanssa voi lisätä kaliumvajetta. Glykokortikoideihin liittyen on otettava huomioon hypokalemia ja sen paheneminen laksatiivien liikkakäytön kanssa. Koska tämä voi johtaa pysyviin kuulovaurioihin, tätä yhdistelmää saa käyttää furosemidin kanssa ainoastaan, jos se on lääketieteellisistä syistä välttämätöntä.

Kaliumarvoja on seurattava.

Sukralfaatti:

Sukralfaatin ja furosemidin samanaikainen anto voi heikentää furosemidin natriureettisia ja antihypertensiivisiä vaikutuksia. Näitä kumpaakin lääkeainetta saavia potilaita on seurattava tarkkaan, jotta saadaan selvitettyä, saavutetaanko toivottu diureettinen ja/tai antihypertensiivinen vaikutus. Sukralfaatin ja furosemidin oton välillä pitää olla kulunut vähintään 2 tuntia.

Oraaliset antikoagulantit:

Furosemidin lisää oraalistien antikoagulanttien vaikutuksia.

Teofylliini:

Kuraretyypisten lihasrelaksanttien ja teofylliinin vaikutukset voivat voimistua.

Pressoriamiinit (esim. adrenaliini, noradrenaliini):

Furosemidin samanaikainen käyttö voi vähentää pressoriamiinien vaikutuksia.

Muut yhteisvaikutukset:

Siklosporiinin ja furosemidin samanaikaiseen käyttöön liittyy lisääntynyt kihtiartriitin riski.

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Furosemidia ei pidä antaa raskauden aikana, ellei siihen ole pakottavia lääketieteellisiä syitä. Furosemidin läpäisee istukan, joten se voi aiheuttaa sikiön diureesia. Hoito raskauden aikana edellyttää sikiön kasvun seuranta.

Raskauden aiheuttaman hypertension ja turvotuksen hoitoa ei yleensä suositella, koska se voi aiheuttaa fysiologista hypovolemiata ja edelleen istukan läpivirtauksen vähenemistä.

Jos furosemidin käyttö on ehdottoman tärkeää sydämen tai munuaisten vajaatoiminnan hoidossa, elektrolyyttien, hematokriitin ja sikiön kasvun tarkka seuranta on erittäin tärkeää. Furosemidin osalta on keskusteltu mahdollisesta bilirubiinin syrjäytymisestä albumiinista ja siten suurentuneesta kernikteruksen riskistä hyperbilirubinemiassa. Furosemidin voi altistaa sikiön hyperkalsiurialle, nefrokalsinoosille ja tästä johtuen lisäkilpirauhasen liikatoiminnalle.

Furosemidin pitoisuus napanuoran veressä on sama kuin äidin seerumissa (100 %). Tähän mennessä ihmisillä ei ole raportoitu furosemidialtistukseen liittyviä epämuodostumia. Kokemusta ei kuitenkaan ole riittävästi, jotta voitaisiin pätevästi arvioida mahdolliset alkioille/sikiölle haitalliset vaikutukset.

Käyttö imetyksen aikana

Furosemidin kulkeutuu äidinmaitoon ja voi estää maidoneritystä. Furosemidihoidon saavat naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Furosemidilla on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Furosemidin vaikutukset eri potilaille ovat yksilöllisiä.

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voi satunnaisesti heikentyä furosemidihoidon aikana, etenkin hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa tai alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty yleisyytensä mukaan seuraavasti:

hyvin yleiset ($\leq 1/10$)

yleiset ($\leq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinaiset ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia, joka voi tulla esiin varsinkin lisääntyneenä verenvuototaipumuksena.

Harvinaiset: eosinofilia, leukopenia, luuydinsuppressio. Näiden oireiden ilmaantuminen vaatii hoidon keskeyttämisen.

Hyvin harvinaiset: hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.

Vaikea nestevaje voi johtaa hemokonsentraatioon ja tromboosialttiuteen, etenkin iäkkäillä potilailla.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: vakavat anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki (hoito, ks. kohta 4.9).

Umpieritys

Glukoositoleranssi voi heikentyä furosemidin käytön aikana. Diabeetikoilla tämä voi johtaa metabolisen kontrollin heikentymiseen. Piilevä diabetes mellitus voi tulla esiin.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja metabolista alkaloosia esiintyy, varsinkin pitkäkestoisen hoidon aikana tai suuria annoksia käytettäessä. Seerumin elektrolyyttien (varsinkin kaliumin, natriumin ja kalsiumin) säännöllinen seuranta on tämän takia aiheellista.

Kaliumvajetta voi esiintyä, varsinkin vähäkaliumisen ruokavalioidon yhteydessä. Varsinkin kun kaliumin saanti on samanaikaisesti vähentynyt ja/tai kaliumin ekstrarenaalinen menetys on lisääntynyt (esim. oksentelun tai kroonisen ripulin takia), hypokaleemiaa voi esiintyä lisääntyneen kaliumin renaalisen menetyksen takia.

Perussairaudet (esim. maksakirroosi tai sydämen vajaatoiminta), samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) ja ravinto voivat altistaa kaliumin puutokselle. Tällaisissa tapauksissa riittävä seuranta on välttämätöntä samoin kuin kaliumkorvaushoito.

Lisääntyneen renaalisen natriumin erityksen seurauksena voi esiintyä hyponatremiaa ja siitä johtuvia oireita varsinkin, jos natriumkloridin saantia on rajoitettu.

Lisääntynyt renaalinen kalsiumin erityks voi johtaa hypokalsemiaan, mikä voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tetaniaa.

Potilailla, joilla magnesiumin renaalinen erityks oli lisääntynyt, havaittiin harvinaisissa tapauksissa tetaniaa tai sydämen rytmihäiriöitä hypomagnesemian seurauksena.

Joillakin potilailla voi esiintyä kohonneita virtsahappopitoisuuksia ja kihtikohtauksia.

Metabolinen alkaloosi voi kehittyä tai se voi pahentua (esim. hoitamaton maksakirroosi) furosemidin käytön seurauksena.

Hermosto

Harvinaiset: parestesiat, kiertohuimaus, heitehuimaus, uneliaisuus, sekavuus, paineentunne päässä. Tuntematon: heitehuimaus, pyörtyminen ja tajunnanmenetys (oireisen hypotension vuoksi).

Silmät

Harvinaiset: myopian pahentuminen, näön hämärtyminen, näköhäiriöt hypovolemiaoireiden yhteydessä.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: furosemidin aiheuttama korvien soiminen (dysakusia ja/tai vihellys) on harvinaista ja yleensä ohimenevää. Tätä esiintyy yleisemmin nopean laskimonsisäisen annon yhteydessä varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hypoproteinemia (esim. nefroottisen oireyhtymän yhteydessä).

Melko harvinaiset: kuulonmenetys (toisinaan korjaantumaton).

Sydän

Erityisesti hoidon alussa ja iäkkäille potilaille hyvin intensiivinen diureesi voi saada aikaan verenpaineen laskun, joka voi erityisen voimakkaana aiheuttaa oireita, kuten ortostaattista hypotensiota, akuutin hypotension, paineen tunnetta päässä, huimausta, verenkiertokollapsin, tromboflebiitin tai äkkikuoleman (lihaksensisäisen tai laskimonsisäisen käytön yhteydessä).

Ruoansulatuselimistö

Harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, ylävatsavaivat, ummetus, suun kuivuminen.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: akuutti haimatulehdus, intrahepaattinen kolestaasi, kolestaattinen keltatauti, maksaiskemia, maksan transaminaasitasojen nousu.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: kutina, iho- ja limakalvoreaktiot (esim. rakkulaihottuma, ihottuma, nokkosihottuma, purppura, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, valoherkkyys).

Harvinaiset: vaskuliitti, SLE:n paheneminen tai aktivoituminen.

Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: jalkojen lihaskrampit, voimattomuus, krooninen artriitti.

Munuaiset ja virtsatiet

Diureetit voivat pahentaa tai tuoda esiin akuutin virtsaretention oireet (rakon tyhjentämisvaikeudet, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma), vaskuliitin, glukosurian, ohimenevän veren kreatiniini- ja ureapitoisuuden nousun.

Harvinaiset: interstitiaalinfriitti.

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Keskosille, joita on hoidettu furosemidilla, voi kehittyä nefrolitiaasi ja/tai nefrokalsinoosi, johtuen kalsiumin saostumisesta munuaiskudokseen.

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinaiset: kuumetilat; lihaksensisäisen injektion jälkeen paikallisia reaktioita, kuten kipua voi esiintyä.

Tutkimukset

Harvinaiset: seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet voivat nousta furosemidihoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä aittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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

Akuutin tai kroonisen yliannostuksen klininen kuva riippuu ensisijaisesti elektrolyytti- ja nestevajeen määrästä ja niiden seurauksista (esim. hypovolemia, dehydraatio, hemokonsentraatio, sydämen rytmihäiriöt – mukaan lukien AV-katkos ja kammiovärinä) liiallisen diureesin takia.

Oireet:

Tällaisten häiriöiden oireita ovat vaikea hypotensio (etenee sokkitilaksi), akuutti munuaisten vajaatoiminta, tromboosi, deliriumtila, velttohalvaus, apatia ja sekavuus.

Hoito:

Jos ilmenee sokin ensioireita (verenpaineen laskua, hikoilua, pahoinvointia, syanoosia), injektion anto on keskeytettävä välittömästi ja potilas on asetettava makuulle pää ja klopäätä alemmaksi. Hengityksen vapaa kulku on varmistettava.

Nestekorvaushoito ja elektrolyytitasapainon korjaus; elintoimintojen seuranta ja virtsanerityksen ylläpito.

Anafylaktisen sokin lääkehoito: 1 ml 1:1 000 adrenaliiniliuosta laimennetaan 10 ml:aan ja 1 ml liuosta injisoidaan hitaasti (vastaa 0,1 mg adrenaliinia). Syke ja verenpaine mitataan ja potilasta valvotaan mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Adrenaliinin anto voidaan toistaa tarvittaessa. Tämän jälkeen injisoidaan laskimoon glukokortikoidia (esim. 250 mg metyyliiprednisolonia) ja toistetaan tarvittaessa.

Yllä mainitut annokset muutetaan lapsia varten kehon painon mukaan.

Hypovolemia korjataan saatavissa olevin hoitotoimenpitein ja hoitoa täydennetään tekehengityksellä, hapella ja anafylaktisen sokin yhteydessä antihistamiineilla.

Furosemidille ei ole erityistä vastalääkettä. Jos parenteraalisen hoidon yhteydessä on tapahtunut yliannostus, periaatteessa hoitoon kuuluvat elintoimintojen seuranta ja tarvittava tukihoido. Hemodialyysi ei edistä furosemidin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Loop-diureetit, sulfonamidit

ATC-koodi: CO3C A01

Furosemide Accord on tehokas, nopeavaikutteinen diureetti. Farmakologisesti furosemidi estää elektrolyyttien Na^+ , K^+ ja 2Cl^- -kuljetusjärjestelmää (reabsorptiota), joka sijaitsee Henlen lingon nousevan osan luminaalisella solukalvolla. Tästä johtuen furosemidin teho riippuu siitä, että lääkeaine kulkeutuu tubuluksen lumeniin anionisen kuljetusmekanismin kautta. Natriumkloridin reabsorption estyminen tässä osassa Henlen linkoa saa aikaan diureettisen vaikutuksen. Tämän seurauksena erittyneen natriumin fraktio natriumin glomerulusfiltraatiossa voi suurentua 35 %:iin. Natriumin lisääntyneen eliminaation toissijaiset vaikutukset ovat virtsanerityksen lisääntyminen ja kaliumin erityksen lisääntyminen distaalisisä tubuluksissa. Myös kalsium- ja magnesiumsuolojen eritykset lisääntyvät.

Furosemidi katkaisee tubuloglomerulaarisen takaisinsyöttömekanismin macula densassa.

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

Sydämen vajaatoiminnassa furosemidi aiheuttaa sydämen esikuormituksen akuutin pienenemisen (laajentamalla verisuonia). Prostaglandiinit näyttävät ohjaavan tätä varhaista verisuonivaikutusta, joka takaa riittävän munuaistoiminnan reniini-angiotensini-järjestelmän aktivaation avulla sekä häiriintymättömän prostaglandiinisynteesin. Natriureettisen vaikutuksen takia furosemidi vähentää verisuonten reaktiivisuutta katekoliamiinille, mikä on verenpainepotilailla lisääntynyt.

Furosemidin diureettinen vaikutus ilmenee 15 minuutin kuluttua laskimonsisäisestä annosta.

Diureesi ja natriureesi lisääntyivät annosriippuvaisesti terveillä henkilöillä, joille annettiin furosemidia (annokset olivat 10–100 mg). Vaikutuksen kesto terveillä henkilöillä laskimonsisäisen

20 mg:n furosemediannoksen jälkeen on noin 3 tuntia ja oraalisen 40 mg:n annoksen jälkeen 3–6 tuntia.

Potilailla vapaan ja sitoutuneen furosemidin pitoisuus tubuluksissa (määritettynä virtsanerityksen nopeuden avulla) ja furosemidin natriureettinen vaikutus voidaan esittää sigmoidisena käyränä, jossa pienin efektiivinen erityisnopeus on noin 10 mikrogrammaa minuutissa. Tästä johtuen jatkuva furosemidi-infuusio on tehokkaampi kuin toistuvat bolusinjektiot. Tietyn bolusannoksen jälkeen lääkkeen vaikutus ei merkittävästi kasva. Furosemidin teho heikentyy, jos tubuluseritys vähenee tai lääke sitoutuu albumiiniin intratubulaarisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Furosemidin jakautumistilavuus on 0,1–1,2 litraa/kg. Samanaikainen sairaus voi suurentaa jakautumistilavuutta.

Sitoutumisaste proteiineihin (pääasiassa albumiiniin) on yli 98 %.

Eliminaatio

Furosemidi eliminoituu suurimmalta osin konjugoitumattomassa muodossa pääasiassa erittymällä proksimaalisessa tubuluksessa. Laskimonsisäisen annon jälkeen 60–70 % furosemidista eliminoituu tällä tavoin. Furosemidin glukuronimetaboliitti edustaa 10–20 %:a virtsaan erittyvästä lääkeaineesta. Loppuosa annoksesta eliminoituu ulosteisiin luultavasti sapen kautta.

Laskimonsisäisen annon jälkeen furosemidin puoliintumisaika plasmassa on 1–1,5 tuntia.

Furosemidi erittyy rintamaitoon. Se läpäisee istukan ja kulkeutuu hitaasti sikiöön. Furosemidin pitoisuus on samanlainen äidillä, sikiöllä tai vastasyntyneellä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa furosemidin eliminaatio on hitaampaa ja sen puoliintumisaika on pidempi. Loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla keskimääräinen puoliintumisaika on 9,7 tuntia. Vaikeassa monielinähäiriössä puoliintumisaika voi olla 20–24 tuntia.

Nefrootisessa oireyhtymässä plasmaproteiinien pitoisuus on pienempi, mikä johtaa suurempaan sitoutumattoman furosemidin pitoisuuteen. Toisaalta näillä potilailla furosemidin teho on pienentynyt johtuen intratubulaarisesta albumiiniin sitoutumisesta ja vähentyneestä tubuluserityksestä.

Furosemidi dialysoituu vain vähäisessä määrin potilailla, jotka saavat hemodialyysi-, peritoneaalidialyysi- tai CAPD (Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis) -hoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnassa furosemidin puoliintumisaika pitenee 30–90 % pääasiassa suuremman jakautumistilavuuden takia. Eliminaatio sappeen voi pienentyä (enintään 50 %). Tämän ryhmän potilailla farmakokineettisten muuttujien vaihtelu on suurempaa.

Sydämen vajaatoiminta, vaikea-asteinen hypertensio, iäkkäät potilaat

Furosemidin eliminaatio on hitaampaa, koska munuaisten toiminta on heikentynyt potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea hypertensio tai jotka ovat iäkkäitä.

Keskoset ja vastasyntyneet

Munuaisten kehitysasteesta riippuen furosemidin eliminaatio voi olla hidasta. Lapsilla, joilla glukuronidaatiokapasiteetti on riittämätön, lääkeaineen metabolia on myös vähäisempää.

Täysiaikaisilla vastasyntyneillä puoliintumisaika on yleensä alle 12 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonisen toksisuuden tutkimuksissa rotilla ja koirilla ilmeni munuaismuutoksia (mm. fibroottista degeneraatiota ja kalkkeutumia). Furosemidilla ei ole havaittu genotoksisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotan sikiöillä esiintyi erilaistuneiden glomerulusten määrän vähenemistä, lapaluun, olkaluun ja kylkiluiden luustoanomaliaita (hypokalemian aiheuttamia) ja hydronefroosia esiintyi hiiren ja kanin sikiöillä suurina annoksia käytettäessä. Yhden hiirillä tehdyn tutkimuksen tulokset ja yhden tutkimuksen tulokset kolmesta kaneilla tehdystä tutkimuksesta osoittivat, että hydronefroosin (munuaisaltaan ja joissain tapauksissa virtsaputkien laajentuman) yleisyys ja vaikeusaste kasvoivat sikiöillä, joiden emot olivat saaneet hoitoa verrattuna kontrolliryhmän sikiöihin.

Keskosina syntyneillä kaninpoikasilla, joille oli annettu furosemidia, esiintyi enemmän intraventrikulaarisia verenvuotoja kuin suolaliuosta saaneilla saman poikueen jäsenillä, mahdollisesti furosemidin aiheuttaman kallonsisäisen hypotension takia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Furosemidi voi saostua liuksissa, joiden pH on alhainen. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Pakkauksen avaamisen jälkeen: avattuna valmiste tulee käyttää välittömästi.

Laimennuksen jälkeen: kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia 25 °C:ssa valolta suojassa.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

20 mg 2 ml:ssa: kellanruskea ampulli, jossa on kaksi valkoista rengasta ja valkoinen OPC-piste, sisältäen 2 ml liuosta.

40 mg 4 ml:ssa: kellanruskean värinen 5 ml:n ampulli, jossa on valkoisella merkitty katkaisukohta ja sininen juova, sisältäen 4 ml liuosta.

50 mg 5 ml:ssa: kellanruskean värinen 5 ml:n ampulli, jossa on valkoisella merkitty katkaisukohta ja valkoinen juova, sisältäen 5 ml liuosta.

Pakkauskoot:

5,10 x 2 ml:n ampulli

1, 5,10 x 4 ml:n ampulli

5,10 x 5 ml:n ampulli

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Furosemidi Accord-liuos, joka laimennetaan pitoisuuteen 1 mg/ml, on yhteensopiva 0,9-prosenttisen natriumkloridi-infuusionesteen ja natriumlaktaatti-infuusionesteen kanssa 24 tunnin ajan. Injektionesteen laimennus on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Liuos on tarkistettava visuaalisesti ennen antoa hiukkasten ja värjäntymien varalta. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Furosemide Accord -valmisteen injektiopulloon ei saa sekoittaa muita lääkeaineita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht,

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr:32962

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.01.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Furosemid Accord 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 10 mg furosemid.

En ampull à 2 ml innehåller 20 mg furosemid (20 mg/2 ml).

En ampull à 4 ml innehåller 40 mg furosemid (40 mg/4 ml).

En ampull à 5 ml innehåller 50 mg furosemid (50 mg/5 ml).

Hjälpämnen:

2 ml steril lösning innehåller cirka 7 mg natrium.

4 ml steril lösning innehåller cirka 15 mg natrium.

5 ml steril lösning innehåller cirka 19 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller nästan färglös lösning (pH: 8,0 till 9,3).

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

När en snabb diures krävs. Används vid akutlägen eller när oral behandling är utesluten.

Indikationerna omfattar:

- *Ödem och/eller ascites orsakat av hjärt- eller leversjukdomar*
- *Ödem orsakat av njursjukdom (vid nefrotiskt syndrom är behandling av den underliggande sjukdomen väsentlig)*
- *Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)*
- *Hypertensiv kris (som tillägg till annan behandling)*

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: intravenös eller (i undantagsfall) intramuskulär injektion

Allmänt:

Parenteral administrering av furosemid är indicerad om oral administrering inte är möjlig eller inte effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller om snabb effekt krävs. För maximal effekt och för att hämma motreglering är en kontinuerlig furosemidinjektion i allmänhet att föredra framför upprepade bolusinjektioner.

Beakta aktuella kliniska riktlinjer om sådana finns.

Om kontinuerlig furosemidinjektion inte är möjligt för uppföljningsbehandling efter en eller flera akuta bolusdoser, är en uppföljningsbehandling med låga doser administrerade med korta intervaller (cirka 4 timmar) att föredra framför behandling med höga bolusdoser med långa intervaller. Behandlingen ska individualiseras till patientens svar för att erhålla maximalt terapeutiskt svar och för att fastställa lägsta dos som krävs för att bibehålla svaret.

Furosemid måste injiceras eller infunderas långsamt vid intravenös behandling; en hastighet på 4 mg per minut får inte överskridas. Furosemid ska aldrig ges i samma spruta som andra läkemedel.

Furosemid ska i allmänhet administreras intravenöst. Intramuskulär administrering måste begränsas till undantagsfall då varken oral eller intravenös administrering är möjlig. Observera att intramuskulär injektion inte är lämplig för behandling av akuta tillstånd som t.ex. lungödem.

Vuxna:

Vid avsaknad av tillstånd som kräver en reducerad dos (se nedan) är rekommenderad initial dos för vuxna och ungdomar över 15 år 20 mg till 40 mg furosemid med intravenös (eller i undantagsfall intramuskulär) administrering. Den maximala dosen varierar beroende på individuellt svar.

Om högre doser krävs ska de ges som ökning i steg om 20 mg och inte ges oftare än varannan timme.

Hos vuxna är den rekommenderade maximala dagliga dosen furosemid 1 500 mg.

När furosemid ges som infusion kan det administreras utspätt med en infusionspump med konstant hastighet, eller så kan lösningen spädas ytterligare med en kompatibel spädningsvätska, t.ex. natriumklorid eller Ringer-acetat. I båda fallen ska infusionshastigheten aldrig överstiga 4 mg/minut.

Parenteral administrering av furosemid är indicerad om oral administrering inte är möjlig eller inte effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller om snabb effekt krävs. Om parenteral administrering används rekommenderas byte till oral administrering så snart som möjligt.

Barn och ungdomar (upp till 18 år):

Erfarenheten hos barn och ungdomar är begränsad. Intravenös administrering av furosemid till barn och ungdomar under 15 år rekommenderas bara i undantagsfall.

Dosen ska anpassas till kroppsvikten och det rekommenderade doseringsintervallet är mellan 0,5 och 1 mg/kg kroppsvikt dagligen upp till en maximal dygnsdos på 20 mg.

Byte till oral behandling ska ske så snart som möjligt.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 5 mg/dl) bör en infusionshastighet på 2,5 mg furosemid per minut inte överskridas.

Äldre:

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

Särskilda doseringsrekommendationer:

Doseringsrekommendation hos vuxna baseras på följande sjukdomstillstånd:

- Ödem associerat med kronisk och akut hjärtsvikt

Den rekommenderade initiala dosen är 20 till 40 mg dagligen. Dosen kan vid behov anpassas utifrån patientens behandlingssvar. Dosen ska ges som två eller tre individuella doser per dag vid kronisk hjärtsvikt och som en bolusdos vid akut hjärtsvikt.

- Ödem associerat med njursjukdom

Den rekommenderade initiala dosen är 20 till 40 mg dagligen. Dosen kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret. Den totala dygnsdosen kan administreras som en singeldos eller som flera doser under dagen.

Om detta inte leder till en optimal ökning av vätskeutsöndringen, måste furosemid administreras som en kontinuerlig intravenös infusion, med en initial hastighet på 50 mg till 100 mg per timme. Innan administreringen av furosemid påbörjas måste hypovolemi, hypotoni samt syra-bas- och elektrolytrubbningar korrigeras.

Hos patienter som står på dialys är den vanliga underhållsdosen 250 mg till 1 500 mg dagligen. Hos patienter med nefrotiskt syndrom måste dosen fastställas med försiktighet, eftersom den finns en risk för en högre incidens av biverkningar.

- Ödem associerat med leversjukdom

När intravenös behandling är ett absolut krav, ska den initiala dosen vara mellan 20 mg och 40 mg. Dosen kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret. Den totala dygnsdosen kan administreras som en singeldos eller som flera doser.

Furosemid kan användas i kombination med aldosteronantagonister vid fall då dessa preparat inte är tillräckliga som monoterapi. För att undvika komplikationer som ortostatisk intolerans, syra-bas- och elektrolytrubbningar eller leverencefalopati måste dosen justeras noggrant för att uppnå en gradvis vätskeförlust. Dosen kan hos vuxna leda till en daglig viktförlust på cirka 0,5 kg. Vid ascites med ödem ska viktminskning till följd av ökad diures inte överstiga 1 kg/dag.

- Lungödem (vid akut hjärtsvikt)

Den initiala dos som ska administreras är 40 mg furosemid intravenöst. Om patientens tillstånd kräver det ges en ny injektion med 20 till 40 mg furosemid efter 30 till 60 minuter.

Furosemid ska användas som tillägg till andra behandlingsåtgärder.

- Hypertensiv kris (som tillägg till annan behandling)

Den rekommenderade initiala dosen vid hypertensiv kris är 20 till 40 mg administrerat som bolusdos med intravenös injektion. Denna dos kan vid behov anpassas utifrån behandlingssvaret.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen ”furosemid” eller mot något hjälpämne
- Patienter med anuri eller njursvikt med oligoanuri som inte svarar på furosemid
- Njursvikt som en följd av förgiftning av nefrotoxiska eller hepatotoxiska medel
- Njursvikt associerad med leverkoma
- Patienter med svår hypokalemi eller svår hyponatremi
- Patienter med hypovolemi (med eller utan hypotoni) eller uttorkning
- Patienter med prekomatöst eller komatöst tillstånd associerat med leverencefalopati
- Patienter med överkänslighet mot sulfonamider (t.ex. sulfonyurea eller antibiotika i sulfonamidgruppen) kan visa korsreaktivitet mot furosemid
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann övervakning krävs av:

- Patienter med partiell obstruktion av urinflödet (t.ex. prostatahypertrofi, hydronefros, uretrestenos). Urinutsöndring måste säkerställas
- Patienter med hypotoni eller som löper ökad risk av kraftigt blodtrycksfall (patienter med koronar artärstenos eller cerebral artärstenos)
- Patienter med manifest eller latent diabetes mellitus eller variation av glykemi (regelbundna kontroller av blodsockernivåerna krävs)
- Patienter med gikt eller hyperurikemi (regelbundna kontroller av urinsyranivåerna krävs)
- Patienter med leversjukdom eller hepatorenalt syndrom (nedsatt njurfunktion associerad med svår leversjukdom)

- Hypoproteinemi (associerad med nefrotiskt syndrom; effekten av furosemid kan vara nedsatt och dess ototoxicitet förhöjd)
- Samtidig administrering med litium (kontroll av litiumnivåerna krävs, se avsnitt 4.5)
- Akut porfyri (användning av diuretika anses inte vara säker vid akut porfyri och försiktighet ska iakttas)
- Vid ascites med ödem ska viktminskning till följd av ökad diures inte överstiga 1 kg/dag.
- Allt för kraftig diures kan orsaka ortostatisk hypotoni eller akuta hypotensiva episoder.
- NSAID-preparat kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och andra diuretika. Användning av NSAID-preparat med diuretika kan öka risken för nefrotoxicitet.
- Om indikerat ska åtgärder vidtas för att korrigera hypotoni eller hypovolemi innan behandling påbörjas.

Försiktighet i samband med dositering krävs vid:

- Elektrolytvariationer (t.ex. hypokalemi, hyponatremi). Kaliumtillskott och/eller koståtgärder kan krävas för att kontrollera eller förhindra hypokalemi
- Vätskevariationer, uttorkning, minskad blodvolym med cirkulationskollaps och eventuell trombos och emboli, särskilt hos äldre, vid omfattande användning
- Ototoxicitet (vid administrering som överstiger 4 mg/min – andra ototoxiska ämnen administrerade samtidigt kan öka den här risken) se avsnitt 4.5
- Administrering av höga doser
- Administrering vid progressiv och svår njursjukdom
- Administrering med sorbitol. Samtidig administrering av båda ämnena kan leda till ökad uttorkning (sorbitol kan orsaka ytterligare vätskeförlust genom att inducera diarré)
- Administrering vid lupus erythematosus
- Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Symtomatisk hypotoni som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan uppkomma hos patienter som behandlas med furosemid, särskilt äldre, patienter som står på andra läkemedel som kan orsaka hypotoni och patienter med andra medicinska tillstånd som löper risk för hypotoni.

För tidigt födda barn (eventuell utveckling av nefrokalcinos/nefrolitiasis; njurfunktionen måste kontrolleras och ultraljudsundersökning av njurarna utföras). Hos för tidigt födda barn med andnödssyndrom kan diuretikabehandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för persisterande ductus arteriosus Botalli.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med benägenhet för elektrolytbrist.

Regelbundna kontroller av natrium, kalium och kreatinin i serum rekommenderas i allmänhet under behandling med furosemid; särskilt noggranna kontroller krävs hos patienter som löper stor risk att utveckla elektrolyttrubbningar eller signifikant vätskeförlust (t.ex. på grund av kräkningar eller diarré).

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

Hos patienter som löper stor risk för kontrastmedelsnefropati bör furosemid inte användas för diures som en del av de förebyggande åtgärderna mot kontrastmedelsinducerad nefropati.

Samtidig användning med risperidon

I placebokontrollerade prövningar med risperidon hos äldre patienter med demens observerades en högre mortalitetsincidens hos patienter som behandlades med furosemid plus risperidon (7,3 %, medelålder 89 år, intervall 75-97 år) än hos patienter behandlade med enbart risperidon (3,1 %, medelålder 84 år, intervall 70-96 år) eller furosemid ensamt (4,1 %, medelålder 80 år, intervall 67-90 år). Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (i huvudsak tiaziddiuretika i låg dos) har inte associerats med liknande fynd.

Man har inte funnit någon patofysiologisk mekanism som kan förklara dessa resultat och inget konsekvent mönster för dödsorsaken har observerats. Försiktighet ska ändå iakttas och risker och

nytta med denna kombination eller med samtidig behandling med andra potenta diuretika ska övervägas före behandlingsbeslutet. Man såg ingen ökad mortalitetsincidens hos patienter som tog andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var uttorkning en allmän riskfaktor för mortalitet och bör således undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats. Om ljusöverkänslighetsreaktion uppstår under behandling bör behandlingen avbrytas. Om återinsättning bedöms vara nödvändig bör man skydda de områden som exponeras för sol eller artificiell UVA-bestrålning.

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning (2 ml, 4 ml 5 ml ampull)

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium:

Nivåer av litiumutsöndring kan vara nedsatta av furosemid och leda till ökad kardiotoxisk effekt och litiumtoxicitet. Denna kombination rekommenderas således inte (se avsnitt 4.4). Om denna kombination bedöms vara nödvändigt ska litiumnivåerna kontrolleras noggrant och litiumdosen justeras.

Risperidon:

Försiktighet ska iaktas och nytta och risker av kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller med andra potenta diuretika ska övervägas innan beslut fattas om behandling. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet avseende ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får risperidon.

Kombinationer som kräver försiktighet

Ototoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, cisplatin):

Furosemid kan öka ototoxicitet av vissa läkemedel, t.ex. cisplatin eller aminoglykosidantibiotika som kanamycin, gentamicin och tobramycin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom detta kan leda till irreversibel skada får dessa läkemedel bara användas med furosemid om det finns tvingande medicinska skäl.

Kloralhydrat:

I enstaka fall kan intravenös administrering av furosemid under en 24-timmarsperiod före administrering av kloralhydrat leda till rodnad, hyperhidros, ångest, illamående, ökat blodtryck och takykardi. Samtidig administrering av furosemid och kloralhydrat rekommenderas således inte.

Karbamazepin och aminoglutetimid:

Samtidig administrering av karbamazepin eller aminoglutetimid kan öka risken för hyponatremi.

Andra blodtryckssänkande medel:

Effekten av vissa andra blodtryckssänkande medel (diuretika och andra läkemedel som sänker blodtrycket) kan förstärkas av samtidig administrering av furosemid.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister:

Effekten av andra blodtryckssänkande medel kan förstärkas av samtidig administrering av furosemid. Kraftigt blodtrycksfall med chock i extremfall och försämring av njurfunktionen (i enstaka fall akut njursvikt) har observerats, i kombination med ACE-hämmare, när ACE-hämmare administrerades

för första gången eller för första gången vid höga doser (första-dos-hypotoni). Om möjligt ska behandlingen med furosemid tillfälligt avbrytas (eller dosen minskas) under tre dagar innan behandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist sätts eller dosen av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist ökas.

Patienter som tar diuretika kan drabbas av förstärkt hypotoni och försämrad njurfunktion; nedsatt njurfunktion kan också uppkomma under den första samtidiga administreringen, eller vid den första administreringen av höga doser av ACE-hämmare eller av angiotensin II-receptorantagonist.

Tiazider:

En synergetisk effekt av diures uppstår som en följd av interaktion mellan furosemid och tiazider.

Antidiabetika:

En minskad glukostolerans kan uppstå eftersom furosemid kan minska dessa läkemedels effekt.

Metformin:

Blodnivåerna av metformin kan öka av furosemid. På motsatt sätt kan metformin minska furosemidkoncentrationen. Risken är kopplad till en ökad förekomst av mjölksyraacidosis vid funktionell njursvikt.

Hjärtglykosider (t.ex. digoxin) och andra läkemedel som kan leda till förlängning av QT-intervallet: En minskning av kaliumnivåerna kan öka digitalistoxicitet. Av detta skäl ska kaliumnivåerna kontrolleras.

Vissa elektrolytrubbningar kan öka toxiciteten av vissa läkemedel som administreras samtidigt som kan leda till förlängning av QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass Ia och klass III som amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid och kinoloner). Kontroll av kaliumnivåerna i plasma och EKG-undersökning rekommenderas.

Fibrater:

Blodnivåerna av furosemid och fibratderivat (t.ex. klofibrat och fenofibrat) kan vara förhöjda under samtidig administrering (särskilt vid hypoalbuminemi). Ökningen av dess effekt/toxicitet ska kontrolleras.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel och höga doser av salicylater:

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive coxiber) kan inducera akut njursvikt vid befintlig hypovolemi och minska dessa diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekt. Vid samtidig administrering av höga doser av salicylater kan predispositionen för salicylattoxicitet vara förhöjd på grund av nedsatt renal utsöndring eller en modifierad njurfunktion.

Nefrotoxiska läkemedel (t.ex. polymyxiner, aminoglykosider, cefalosporiner, organoplatiner, immunsuppressiva medel, jodkontrastmedel, foskarnet, pentamidin):

Furosemid kan öka de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel.

Antibiotika som cefalosporiner kan leda till att nedsatt njurfunktion utvecklas hos patienter som får behandling med furosemid och höga doser av vissa cefalosporiner.

Det finns en risk för cytotoxiska effekter om cisplatin och furosemid administreras samtidigt.

Dessutom kan nefrotoxiciteten av cisplatin vara förhöjd om furosemid inte ges i låga doser (t.ex. 40 mg till patienter med normal njurfunktion) och med positiv vätskebalans, när det används för att åstadkomma forcerad diures under behandling med cisplatin.

Läkemedel som genomgår signifikant renal tubulär utsöndring:

Probencid, metotrexat och andra läkemedel som liksom furosemid genomgår signifikant renal tubulär utsöndring kan minska effekten av furosemid. Omvänt kan furosemid minska renal eliminering av dessa läkemedel. Vid högdosbehandling (särskilt med både furosemid och andra

läkemedel) kan detta leda till ökade serumnivåer och en ökad risk för biverkningar på grund av furosemid eller det samtidiga läkemedlet.

Perifera adrenerga hämmare:

Effekterna av dessa preparat kan vara förstärkta vid samtidig administrering av furosemid.

Fenobarbital och fenytoin:

Nedsatt effekt av furosemid kan uppstå efter samtidig administrering av dessa läkemedel.

Tubokurarin, kurarinderivat och succinylkolin:

De muskelavslappande effekterna av dessa medel kan vara förhöjda eller förlängda av furosemid.

Glukokortikoider, karbenoxolon, amfotericin B, penicillin G, ACTH, laxerande medel och lakrits: Samtidig administrering av furosemid med glukokortikoider, karbenoxolon, stora mängder lakrits eller långvarig användning av laxerande medel kan öka kaliumförlusten. Tillsammans med glukokortikoider ska hypokalemi beaktas och en försämring av densamma ska beaktas vid överanvändning av laxerande medel. Eftersom detta kan leda till irreversibel skada ska denna kombination bara användas om det finns tvingande medicinska skäl. Kaliumnivåerna ska kontrolleras.

Sukralfat:

Samtidig administrering av sukralfat och furosemid kan minska de natriuretiska och blodtryckssänkande effekterna av furosemid. Patienter som får båda dessa läkemedel ska observeras noggrant för att fastställa om den önskade diuretiska och/eller blodtryckssänkanden effekten av furosemid uppnås. Intag av furosemid och sukralfat ska ske med minst två timmars mellanrum.

Orala antikoagulantia:

Furosemid ökar effekterna av orala antikoagulantia.

Teofyllin:

Effekterna av teofyllin och muskelavslappande av kuraretyp kan vara förhöjd.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin, noradrenalin):

Samtidig användning av furosemid kan förstärka effekterna av pressoraminer.

Andra interaktioner:

Samtidig användning av ciklosporin och furosemid associeras med en ökad risk för giktartit.

4.6 Graviditet och amning

Användning under graviditet

Furosemid ska inte ges under graviditet om det inte finns tvingande medicinska skäl. Furosemid passerar placentabarriären och kan således orsaka diures hos fostret. Behandling under graviditet kräver kontroll av fostertillväxt.

Behandling av graviditetshypertoni och ödem rekommenderas i allmänhet inte eftersom fysiologisk hypovolemi kan induceras, vilket leder till minskad placentaperfusion.

Om användning av furosemid är nödvändig för behandling av hjärt- eller njursvikt under graviditet är noggrann kontroll av elektrolyter, hematokrit och fostertillväxt nödvändig. Möjlig förskjutning av bilirubin från albuminbindning och således förhöjd risk för nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi diskuteras för furosemid. Furosemid kan predisponera fostret för hyperkalciumi, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyroidism.

Furosemid når 100 % av den maternella serumkoncentrationen i navelsträngsblod. Inga missbildningar hos människa som kan vara associerade med exponering för furosemid har hittills

rapporterats. Erfarenheten är dock begränsad för att göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret.

Användning under amning:

Furosemid utsöndras i bröstmjölk och kan hämma laktation. Kvinnor får inte amma om de behandlas med furosemid (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Furosemid har liten eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna svarar individuellt på furosemid.

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan tillfälligt vara nedsatt på grund av behandling med furosemid, speciellt i början av behandlingen, vid läkemedelsändring eller i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Bedömningen av biverkningar är baserad på följande frekvenser:

Mycket vanliga (>1/10)

Vanliga ($\leq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni; trombocytopeni kan bli manifest, speciellt vid ökad blödningstendens.

Sällsynta: eosonofili, leukopeni, benmärgsdepression; uppkomst av dessa symtom innebär att behandlingen måste avbrytas.

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.

Allvarlig vätskebrist kan leda till hemokoncentration med en tendens för trombosutveckling speciellt hos äldre patienter.

Immunsystemet

Sällsynta: svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner som anafylaktisk chock (för behandling se avsnitt 4.9).

Endokrina systemet

Glukostoleransen kan minska med furosemid. Hos patienter med diabetes mellitus kan detta leda till en försämring av den metabola kontrollen; latent diabetes mellitus kan bli manifest.

Metabolism och nutrition

Hypokalemi, hyponatremi och metabol alkalos kan uppkomma, särskilt efter långvarig behandling eller när höga doser administreras. Regelbunden kontroll av serumelektrolyter (särskilt kalium, natrium och kalcium) är därför indicerad.

Kaliumbrist kan uppstå, särskilt som en följd av brist på kalium i kosten. Framför allt när tillförseln av kalium samtidigt är nedsatt och/eller om extrarenala kaliumförluster är förhöjda (t.ex. vid kräkningar eller kronisk diarré) kan hypokalemi uppstå som en följd av ökade renala kaliumförluster.

Underliggande sjukdomar (t.ex. cirrotisk sjukdom eller hjärtsvikt), samtida läkemedel (se avsnitt 4.5) och näring kan predisponera för kaliumbrist. I sådana fall krävs adekvat kontroll samt behandlingsersättning.

Som en följd av ökade kaliumförluster kan hyponatremi med motsvarande symtom uppstå, särskilt om tillförseln av natriumklorid är begränsad.

Ökade renala kaliumförluster kan leda till hypokalcemi som i sällsynta fall kan inducera tetani.

Hos patienter med ökade renala magnesiumförluster har tetani eller hjärtarytmier i sällsynta fall observerats som en följd av hypomagnesemi.

Urinsyrainivåerna kan öka och giktattacker kan uppstå.

Metabol alkalos kan utvecklas, eller befintlig metabol alkalos (t.ex. dekompenenserad levercirros) kan bli svårare med furosemid.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: parestesi, yrsel, svindel, sömnhighet, förvirring, känsla av tryck i huvudet.

Ingen känd frekvens: svindel, svimning och medvetlöshet (orsakad av symtomatisk hypotoni)

Ögon

Sällsynta: försämring av myopi, dimsyn; synstörningar med hypovolemisyntom.

Öron och balansorgan

Sällsynta: dysakusi och/eller tinnitus aurium som en följd av behandling med furosemid är sällsynt och vanligtvis övergående; incidensen är högre vid snabb intravenös administrering, särskilt hos patienter med njursvikt eller hypoproteinemi (t.ex. nefrotiskt syndrom).

Mindre vanliga: dövhet (ibland irreversibel)

Hjärtat

Framför allt under den initiala behandlingsfasen och hos äldre kan en mycket intensiv diures leda till sänkt blodtryck som, om uttalat, kan leda till tecken och symtom som ortostatisk hypotoni, akut hypotoni, känsla av tryck i huvudet, svindel, cirkulationskollaps, tromboflebit eller plötsligt dödsfall (vid intramuskulär eller intravenös administrering).

Magtarmkanalen

Sällsynta: illamående, kräkningar, diarré, anorexi, magsmärta, förstoppning, muntorrhet.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: akut pankreatit, intrahepatisk kolestas, obstruktionsikterus, hepatisk ischemi, förhöjda levertransaminaser.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, hud- och slemhinnereaktioner (t.ex. bullöst exantem, utslag, urtikaria, hudblödning, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ljusöverkänslighet)

Sällsynta: vaskulit, exacerbation eller aktivering av lupus erythematosus.

Ingen känd effekt: akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Sällsynta: muskelkramp i ben, asteni, kronisk artrit.

Njur- och urinvägsstörningar

Diuretika kan försämra eller synliggöra akut retention av urinsymtom (blåstömningsbesvär, prostatahyperplasi eller förträngning av uretra), vaskulit, glukosuri, tillfälligt förhöjda nivåer av blodkreatinin och urea.

Sällsynta: interstitiell nefrit.

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

För tidigt födda barn som behandlas med furosemid kan utveckla nefrokalcinos och/eller nefrolitiasis som en följd av kalciumbeläggningar i renal vävnad.
Hos för tidigt födda barn med andnödssyndrom kan diuretikabehandling under de första levnadsveckorna öka risken för ihållande ductus arteriosus Botalli.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: febrila tillstånd; efter intramuskulär injektion kan lokala reaktioner som smärta uppstå.

Undersökningar

Sällsynta: nivåerna av kolesterol och triglycerider i serum kan öka under behandling med furosemid.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror primärt på omfattningen och följderna av elektrolyt- och vätskeförlust (t.ex. hypovolemi, uttorkning, hemokonzentration, hjärtarytmier inklusive AV-block och kammarflimmer) på grund av omfattande diures.

Symtom:

Symtom på dessa störningar inkluderar svår hypotoni (progredierande till chock), akut njursvikt, trombos, deliriösa tillstånd, förlamning, apati och förvirring

Behandling:

Vid de första tecknen på chock (hypotoni, sidos, illamående, cyanos) ska injektionen omedelbart avbrytas, patientens huvud placeras nedåt och fri andning upprätthållas.

Vätskeersättning och korrigerande av elektrolytrubbningar; kontroll av metabola funktioner och bibehållet urinflöde.

Läkemedelsbehandling vid anafylaktisk chock: späd 1 ml av 1:1 000 adrenalinlösning i 10 ml och injicera långsamt 1 ml av lösningen (motsvarande 0,1 mg adrenalin), kontrollera puls och spänning och eventuella arytmier. Adrenalinadministreringen kan upprepas vid behov. Injicera därefter intravenöst en glukokortikoid (t.ex. 250 mg metylprednisolon). Upprepa vid behov.

Anpassa de ovan angivna doserna till barn, efter kroppsvikt.

Korriger hypovolemi med tillgängliga metoder och komplementera med konstgjord andning, syrgas och vid anafylaktisk chock med antihistaminer.

Det finns ingen specifik antidot mot furosemid. Om överdosering inträffad under parenteral behandling består behandlingen i princip av uppföljning och understödande behandling. Hemodialys påskyndar inte elimineringen av furosemid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, sulfonamider, enkla
ATC-kod: CO3C A01

Furosemid är ett kraftigt diuretikapreparat med snabb effekt. Farmakologiskt hämmar furosemid co-transportssystemet (reabsorption) av följande elektrolyter Na^+ , K^+ och 2Cl^- , lokaliserade på det luminala cellmembranet på den uppstigande delen av Henles slynga. Furosemids effekt är således beroende av att läkemedlet når tubulära lumen genom en anjon transportmekanism. Den diuretiska effekten leder till en hämning av reabsorptionen av natriumklorid i detta segment av Henles slynga. Som en följd av detta kan fraktionen av utsöndrat natrium uppgå till 35 % av natriums glomerulära filtration. De sekundära effekterna av ökad eliminering av natrium är: ökad urinutsöndring och ökad distal utsöndring av kalium i det distala röret. Utsöndring av kalium- och magnesiumsalter ökar också.

Furosemid hämmar feedbackmekanismen i macula densa och inducerar dosberoende stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Vid hjärtsvikt inducerar furosemid en akut minskning av hjärtats förbelastning (genom ökningen av blodkärlens kapacitet). Denna tidiga kärleffekt tycks medieras av prostaglandiner och antar en adekvat njurfunktion med aktivering av renin-angiotensinsystemet och en intakt syntes av prostaglandiner. På grund av dess natriuretiska effekt minskar furosemid kärlreaktiviteten till katekolamin som är förhöjd hos hypertensiva patienter.

Den diuretiska effekten av furosemid ses inom 15 minuter efter en intravenös administrering.

En dosberoende ökning av diures och natriures sågs hos friska personer som fick furosemid (doser mellan 10 och 100 mg). Effektens varaktighet hos friska frivilliga efter administrering av en intravenös dos à 20 mg furosemid är cirka 3 timmar och 3 till 6 timmar när en oral dos à 40 mg administreras.

Hos sjuka patienter överförs förhållande mellan tubulär koncentration av fritt furosemid och bundet furosemid (fastställt genom urinutsöndringshastigheten) och dess natriuretiska effekt i en sigmoid grafik, med en minsta effektiv utsöndringshastighet på cirka 10 mikrogram per minut. Som en följd av detta är kontinuerlig infusion av furosemid effektivare än upprepade bolusinjektioner. Över en viss bolusdos ökar inte läkemedelseffekterna signifikant. Effekten av furosemid är nedsatt vid minskad tubulär utsöndring eller vid intratubulär bindning av läkemedlet till albumin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Furosemids distributionsvolym är 0,1 till 1,2 liter per kg kroppsvikt. Distributionsvolymen kan vara förhöjd beroende på den samtidiga sjukdomen.

Proteinbindning (i huvudsak albumin) är högre än 98 %

Eliminering

Furosemid elimineras i huvudsak som den icke-konjugerade formen, främst genom utsöndring i det proximala röret. Efter intravenös administrering elimineras 60 % till 70 % av furosemid på detta sätt. Furosemids glukuronmetabolit utgör 10 % till 20 % av den substans som återfinns i urin.

Kvarvarande dos elimineras i feces, troligen efter biliär utsöndring. Efter intravenös administrering är plasmahalveringstiden för furosemid mellan 1 och 1,5 timmar.

Furosemid utsöndras i bröstmjölk. Det passerar placentarriären och överförs sakta till fostret. Furosemid uppnår liknande koncentrationer hos modern, fostret och det nyfödda barnet.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen av furosemid långsammare och dess halveringstid förhöjd. Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är den genomsnittliga halveringstiden 9,7 timmar. Vid omfattande multiorgansvikt kan halveringstiden vara mellan 20 och 24 timmar. Vid nefrotiskt syndrom leder den lägre koncentrationen av plasmaproteiner till högre koncentrationer av obundet furosemid. Å andra sidan är effekten av furosemid reducerad hos dessa patienter som en följd av intratubulär albuminbindning och nedsatt tubulär utsöndring. Furosemid uppvisar låg dialys hos patienter som genomgår hemodialys, peritoneal dialys eller CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys).

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion ökar furosemids halveringstid från 30 % till 90 %, främst på grund av den högre distributionsvolymen. Biliär eliminering kan vara nedsatt (upp till 50 %). Hos den här patientgruppen finns en större variabilitet av de farmakokinetiska parametrarna.

Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre

Elimineringen av furosemid är långsammare på grund av nedsatt njurfunktion hos patienter med hjärtsvikt, svår hypertoni eller hos äldre.

För tidigt födda barn och nyfödda

Beroende på njurarnas mognad kan elimineringen av furosemid vara långsam. Hos barn med nedsatt kapacitet till glukuronidering är metaboliseringen av läkemedlet också nedsatt. Hos fullgångna nyfödda är halveringstiden generellt mindre än 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kroniska toxicitetsstudier på råttor och hund ledde till renala förändringar (bland annat fibrös degeneration och renal kalkifiering). Furosemid hade ingen gentoxisk eller karcinogen potential. I reproduktionsstudier sågs ett minskat antal differentierade glomeruli, skelettmissbildningar av skapula, humerus och revben (inducerat av hypokalemi) hos fetala råttor samt hydronefros som uppstod hos fetala möss och kaniner efter administrering av höga doser. Resultatet av en studie på mus och en av de tre studierna på kanin visade en ökad incidens och svårighetsgrad av hydronefros (distension av njurbäcken och, i vissa fall, av uretärer) hos foster från behandlade moderdjur jämfört med dem i kontrollgruppen.

För tidigt födda kaniner som fick furosemid hade en högre incidens av intraventrikulär blödning än saltbehandlade kullar, eventuellt på grund av furosemidinducerad intrakraniell hypotoni.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Furosemid kan fälla i lösning i vätskor med lågt pH. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 3 år

Efter det första öppnandet: Efter öppnandet bör produkten användas omedelbart.

Efter spädning: Kemisk och fysisk stabilitet för spädd lösning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C. Ljuskänsligt.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

Förvaring av spädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 mg i 2 ml: bärnstensfärgad ampull med två vita ringar och en vit OPC-prick innehållande 2 ml lösning.

40 mg i 4 ml: bärnstensfärgad 5 ml ampull med vit brytring och ett blått band innehållande 4 ml lösning.

50 mg i 5 ml: bärnstensfärgad 5 ml ampull med vit brytring och ett vitt band innehållande 5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

5,10 x 2 ml ampuller

1, 5, 10 x 4 ml ampuller

5,10 x 5 ml ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Furosemid injektions-/infusionsvätska spädd till 1 mg/ml är kompatibel med 0,9 % natriumklorid och med natriumlaktatlösning för infusion i 24 timmar. Spädning ska ske under aseptiska förhållanden.

Inspektera innehållet visuellt med avseende på partiklar eller missfärgningar före administrering. Lösningen ska bara användas om den är klar och fri från partiklar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Endast för engångsbruk, kasta kvarvarande innehåll efter användning.

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska inte blandas med andra läkemedel i injektionsflaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr:32962

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.01.2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022