

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 10 mg furosemidia.

2 ml steriiliä injektio-/infuusionestettä, liuosta sisältää 20 mg furosemidia.

5 ml steriiliä injektio-/infuusionestettä, liuosta sisältää 50 mg furosemidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 8,00–9,30.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Sydän- tai maksasairauteen liittyvät turvotukset
- Munuaissairauteen liittyvät turvotukset (nefrootisen oireyhtymän yhteydessä perussairauden hoito on oleellista)
- Keuhkopöhö (esim. akuutin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä)

Furosemidi on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset ja yli 15-vuotiaat nuoret*

Ellei jokin tila 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, siten että annosväli on vähintään 2 tuntia.

Suosittelu aikuisten enimmäisannos on 1 500 mg furosemidia vuorokaudessa.

Tehostetun diureesin aiheuttama painon lasku ei saa ylittää 1 kg:aa vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Furosemidin antoa laskimoon 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.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Läkkäät*

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

### Erityiset annossuositukset:

Aikuisten annostus seuraavissa tiloissa:

- Krooniseen ja akuuttiin kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvät turvotukset  
Suositeltu 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 kongestiivisessä sydämen vajaatoiminnassa.

- Munuaissairauteen liittyvät turvotukset

Suosittelun aloitusannos on 20–40 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa vasteen mukaisesti. Kokonaisvuorokausiannos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna useaan annokseen vuorokaudessa. Jos tämä ei johda optimaaliseen nesteenerityksen 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 haittapahtumien esiintyvyyden riski on suurempi.

- Maksasairauteen liittyvät turvotukset

Kun ehdottomasti tarvitaan antoa laskimoon, 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 säädettävä huolellisesti, jotta saataisiin aikaan vähittäinen nesteenpoisto. Tämä annos saa aikaan aikuisilla noin 0,5 kg:n painon laskun vuorokaudessa.

- 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.

### Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

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.

Jos jatkuva furosemidi-infuusio ei ole mahdollinen jatkohoitona yhden tai useamman bolusannoksen jälkeen, tulee jatkohoitona mieluummin käyttää pieniä bolusannoksia lyhyin annosvälein (noin joka neljäs tunti) kuin suuria bolusannoksia pitemmin annosvälein.

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

Furosemidi annetaan yleensä laskimoon. Furosemidia annetaan lihakseen vain erityistapauksissa, joissa anto suun kautta tai laskimoon on mahdotonta. On huomattava, että anto lihakseen ei sovi akuuttien tilojen, kuten keuhkopöhön, hoitoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anuria tai munuaisten vajaatoiminta ja anuria, johon ei saada vastetta furosemidillä.

- 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 ristiylherkkyyttä furosemidille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huolellinen seuranta on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilaalla on osittainen virtsanvirtauksen este (esim. prostatahypertrofia, hydronefroosi, virtsaputken ahtauma). Virtsanulo on varmistettava.
- Potilaalla on hypotensio tai voimakkaan verenpaineen laskun vaara (potilaat, joilla on sepevaltimoahtauma 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).
- Hypoproteinemia (nefroottisen oireyhtymän yhteydessä, furosemidin vaikutus voi vähentyä ja sen ototoksisuus lisääntyä).
- Samanaikainen litiumsuolojen anto (litiumpitoisuuden seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.5).
- Akuutti porfyria (diureettien käyttöä ei pidetä turvallisena akuutin porfyrian yhteydessä ja varovaisuus on tarpeen).
- Liian voimakas diureesi voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota tai akuutteja hypotensiotiloja.
- Jos aiheellista, hypotensio tai hypovolemia on korjattava ennen hoidon aloittamista.

Huolellinen annostitus on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- Elektrolyyttipitoisuuksien muutokset (esim. hypokalemia, hyponatremia).
- Nestetilavuuden muutokset, kuivumistila, veritilavuuden pieneneminen ja verenkiertokollapsi sekä mahdollinen tromboosi ja embolia, varsinkin iäkkäillä suuria annoksia käytettäessä.
- Ototoksisuus (jos antonopeus ylittää 4 mg/min) – muiden ototoksisten yhdisteiden 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-aikaa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on altis elektrolyttivajeelle.

Seerumin natriumin, kaliumin ja kreatiniinin säännöllistä seuranta suositellaan yleisesti furosemidihoidon aikana. Tarkkaa seuranta tarvitaan varsinkin potilaille, joilla on elektrolyttitasapainon 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 ehkäisytoimenpiteiden 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. Käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on kuitenkin 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).

### Valoherkkyys

Valoherkkyysreaktioita on raportoitu. Jos hoidon aikana ilmaantuu valoherkkyttä, hoito suositellaan lopettamaan. Jos hoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

### Pediatriset potilaat

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 40 mg:aa eli se on olennaisesti natriumiton.

## **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 säädettävä.

#### Ototoksiset lääkkeet (esim. aminoglykosidit, sisplatiini):

Furosemidi voi voimistaa tiettyjen lääkkeiden (esim. sisplatiinin tai aminoglykosidiantibioottien, kuten kanamysiinin, gentamysiinin ja tobramysiinin) ototoksisuutta, varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilailla. Koska tämä voi johtaa pysyviin vaurioihin, näitä lääkkeitä 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, ahdistuneisuutta, pahoinvointia, verenpaineen nousua ja takykardiaa. Furosemidin ja kloraalihydraatin samanaikaista antoa ei tämän takia suositella.

### Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät

#### Karbamatsepiini ja aminoglutetimidi:

Samanaikainen karbamatsepiinin tai aminoglutetimidin käyttö saattaa lisätä hyponatremian riskiä.

#### Muut verenpainelääkkeet:

Tiettyjen muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (muut diureetit ja muut verenpainetta alentavat lääkkeet) 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 laskua 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 alkuanneksen 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:

Glukoositoleranssin heikkenemistä 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 (esim. digoksiini) ja muut lääkevalmisteet, jotka voivat pidentää QT-aikaa:

Kaliumpitoisuuden pieneneminen voi pahentaa digitaalstoksisuutta. Siksi kaliumpitoisuuksia on seurattava. Jotkin elektrolyyttihäiriöt voivat lisätä tiettyjen, samanaikaisesti annosteltujen, lääkkeiden toksisuutta. Tällaiset lääkkeet voivat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä (esim. luokan Ia rytmihäiriölääkkeet ja luokan III rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi ja kvinolonit). Plasman kaliumpitoisuuksien ja EKG:n seuranta suositellaan.

Fibraatit:

Furosemidin ja fibriinihappojohdosten (esim. klofibraatin ja fenofibraatin) 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 hypovolemiaa, ja vähentää furosemidin diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta. Suurten salisylaattiannosten käyttö yhdessä furosemidin kanssa voi altistaa salisylaattien toksisuudelle. Tämä johtuu heikentyneestä munuaiserityksestä tai munuaisten toiminnan muutoksesta.

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

Furosemidi voi voimistaa nefrotoksisten lääkkeiden nefrotoksisia vaikutuksia.

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 furosemidi 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 haittavaikutusriski.

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 suksinyylioliini:

Furosemidi voi vahvistaa tai pitkittää näiden lääkeaineiden lihasjännitystä vähentävää vaikutusta.

Glukokortikoidit, karbenoksoloni, laksatiivit ja lakritsi:

Furosemidin samanaikainen anto glukokortikoidien, karbenoksolonin, suuren lakritsimäärän tai laksatiivien pitkäaikaiskäytön kanssa voi lisätä kaliumvajetta. Glukokortikoideihin liittyen on otettava huomioon hypokalemia ja sen paheneminen laksatiivien liikakäytön 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 verenpainetta alentavia vaikutuksia. Näitä kumpaakin lääkeainetta saavia potilaita on seurattava tarkkaan, jotta saadaan selvitettyä, saavutetaanko furosemidillä toivottu diureettinen ja/tai verenpainetta alentava vaikutus.

Furosemidin ja sukralfaatin oton välillä pitää kulua vähintään 2 tuntia.

Oraaliset antikoagulantit:

Furosemidi lisää oraalisten antikoagulanttien vaikutuksia.

Teofylliini:

Kuraretyyppisten 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Furosemidia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei siihen ole pakottavia lääketieteellisiä syitä. Furosemidi 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 hypovolemiaa ja edelleen istukan läpivirtauksen vähenemistä.

Jos furosemidin käyttö raskauden aikana 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. Furosemidi 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.

#### Imetys

Furosemidi erittyy ihmisen rintamaitoon ja voi estää maidoneritystä. Furosemidihoitoa saavat naiset eivät saa imettää (ks. kappale 4.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Furosemidin vaikutukset eri potilaille ovat yksilöllisiä.

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kuten muidenkin diureettien käytön yhteydessä, tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä, tällaisia ovat esimerkiksi:

#### Tutkimukset

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

#### Sydän

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

#### Veri ja imukudos

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

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

Hyvin harvinaiset: hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.

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

#### Hermosto

Harvinaiset: parestesiat, kierto huimaus, heitehuimaus, uneliaisuus, sekavuus, paineentunne päässä.

#### Silmät

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

#### Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: furosemidin aiheuttama korvien soiminen (dysakusia ja/tai tinnitus aurium) on harvinaista ja yleensä ohimenevää. Tätä esiintyy yleisemmin, kun lääkeaine annetaan laskimoon nopeasti ja varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hypoproteinemia (esim. nefroottisen oireyhtymän 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.

### 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.

### Immuunijärjestelmä

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

### Iho ja ihonalainen kudus

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

Harvinaiset: vaskuliitti, SLE:n paheneminen tai aktivoituminen.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: jalkojen lihaskrampit, voimattomuus, krooninen artriitti.

### Umpieritys

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

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hypokalemiaa, 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 ruokavaliohoidon yhteydessä. Varsinkin kun kaliumin saanti on samanaikaisesti vähentynyt ja/tai kaliumin ekstrarenaalinen menetys on lisääntynyt (esim. oksentelun tai kroonisen ripulin takia), hypokalemiaa 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 erityys voi johtaa hypokalsemiaan, mikä voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tetaniaa.

Potilailla, joilla magnesiumin renaalinen erityys 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.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Akuutin tai kroonisen yliannostuksen kliininen 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 jalkopäätä alemmaksi. Hengityksen vapaa kulku on varmistettava.

Nestekorvaushoito ja elektrolyyttitasapainon 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 metyyliiprednisonia) ja toistetaan tarvittaessa.

### Pediatriset potilaat

Yllä mainitut annokset muutetaan lapsia varten kehon painon mukaan.

Hypovolemia korjataan saatavissa olevin hoitotoimenpitein ja hoitoa täydennetään avusteisella ventilaatiolla, 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 tukihoito. Hemodialyysi ei edistä furosemidin poistumista elimistöstä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Loop-diureetit, sulfonamidit

ATC-koodi: C03CA01

### Vaikutusmekanismi

Furosemidi on tehokas, nopeavaikutteinen diureetti. Farmakologisesti furosemidi estää elektrolyyttien  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ja  $2\text{Cl}^-$  kuljetusjärjestelmää (reabsorptiota), joka sijaitsee Henlen lingon nousevan osan luminaalisella solukalvolla. Tästä johtuen furosemidin teho riippuu siitä, että lääkeaine kulkeutuu tubuluksen lumeniin anionisen kuljetusmekanismiin 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 distaalisissa tubuluksissa. Myös kalsium- ja magnesiumsuolojen erityksessä lisääntyy.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Furosemidi katkaisee takaisinsyöttömekanismin macula densassa ja saa aikaan annosriippuvaisen reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän stimulaation.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Furosemidin diureettinen vaikutus ilmenee 15 minuutin kuluttua annostelusta laskimoon.

Diureesi ja natriureesi lisääntyvät annosriippuvaisesti terveillä henkilöillä, joille annettiin furosemidia (annokset olivat 10–100 mg). Vaikutuksen kesto terveillä henkilöillä laskimoon annostellun 20 mg:n furosemidiannoksen 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 tehokas eritysnopeus 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 Farmakokineetiikka**

#### 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. Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 60–70 % furosemidista eliminoituu tällä tavoin. Furosemidin glukuronimetaboliitti edustaa 10–20 %:a virtsaan erittyvästä lääkeaineesta. Loppuosaa annoksesta eliminoituu ulosteisiin luultavasti sapen kautta. Laskimoon tapahtuneen 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 monielinlääkityksessä puoliintumisaika voi olla 20–24 tuntia.

Nefroottisessa 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.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vaikea-asteinen hypertensio, iäkkäät potilaat

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

Keskokset ja vastasyntyneet

Munuaisten kehitystasasta 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**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotan sikiöillä esiintyi erilaistuneiden glomerulusten määrän vähenemistä, lapaluun, olkaluun ja kylkiluiden luustoanomalioita (hypokalemian aiheuttamia) ja hydronefroosia esiintyi hiiren ja kanin sikiöillä suuria 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. Ennenaikaisesti 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**

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo, väkevä (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Furosemidia ei saa saostumisvaaran takia sekoittaa vahvojen happoliuosten kanssa (pH alle 5,5), kuten askorbiinihappoa, noradrenaliinia ja adrenaliinia sisältävien liuosten kanssa.

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Valmiste tulee käyttää heti pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen: Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tyyppin I ruskea lasiampulli, joka sisältää 2 ml tai 5 ml liuosta.

Pakkauskoot:

2 ml:n ampulli. Yksi pakkaus sisältää 10 tai 25 ampullia.

5 ml:n ampulli. Yksi pakkaus sisältää 10 tai 25 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Furosemidi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan sekoittaa neutraalien ja heikosti emäksisten (pH 7–10) liuosten kanssa, kuten 0,9 % natriumkloridi- ja Ringer-laktaattiliuosten kanssa PVC:tä sisältämättömässä pussissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Näkyviä hiukkasia sisältävää liuosta ei saa käyttää.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Furosemidi 10 mg/ml injektio-/infuusionesteeseen, liuokseen ei saa sekoittaa muita lääkaineita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

UAB Norameda  
Meistrų 8A  
Vilna LT-02189  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34284

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

18.5.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.2.2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg furosemid.

2 ml steril injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg furosemid.

5 ml steril injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg furosemid.

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller nästan färglös lösning utan synliga partiklar.

Lösningens pH är 8,00–9,30.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.2 Terapeutiska indikationer

När en snabb diures krävs. Används vid akutsituationer eller när oral behandling inte är möjlig.

- Ödem i samband med hjärt- eller leversjukdom
- Ödem i samband med njursjukdom (vid nefrotiskt syndrom är behandling av den underliggande sjukdomen väsentlig)
- Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)

Furosemid är avsett för vuxna och ungdomar över 15 år.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna och ungdomar över 15 år*

Vid avsaknad av tillstånd som kräver annat (se nedan) är startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år 20–40 mg furosemid intravenöst (eller i undantagsfall intramuskulärt). Den maximala dosen varierar beroende på det individuella svaret.

Om högre doser krävs, ökas dosen i steg om 20 mg och med ett intervall på minst 2 timmar.

Rekommenderad maximal dos för vuxna är 1500 mg furosemid per dygn.

Viktminskning till följd av forcerad diures får inte överstiga 1 kg per dygn.

##### *Pediatrik population*

Intravenös administrering av furosemid till barn och ungdomar under 15 år rekommenderas endast i särskilda fall.

Doseringen beror på kroppsvikten och den rekommenderade dygnsdosen är 0,5–1 mg/kg. Maximal dos är 20 mg per dygn.

### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 5 mg/dl) rekommenderas en infusionshastighet på högst 2,5 mg furosemid/min.

### *Äldre patienter*

Den rekommenderade startdosen är 20 mg/dygn och dosen ökas gradvis tills önskat svar uppnås.

### Särskilda dosrekommendationer:

Dosering hos vuxna med följande tillstånd:

- Ödem i samband med kronisk och akut kongestiv hjärtsvikt

Rekommenderad startdos är 20–40 mg per dygn. Vid behov kan dosen justeras med hänsyn till patientens svar. Dosen ges som två eller tre engångsdoser per dygn vid kronisk hjärtsvikt och som en bolusdos vid akut kongestiv hjärtsvikt.

- Ödem i samband med njursjukdom

Rekommenderad startdos är 20–40 mg per dygn. Vid behov kan dosen justeras med hänsyn till patientens svar. Den totala dygnsdosen kan ges som en engångsdos eller uppdelad i flera doser per dygn. Om detta inte leder till en optimal ökning av diures, ska furosemid ges genom kontinuerlig intravenös infusion med en initial hastighet av 50–100 mg/timme. Innan behandling med furosemid påbörjas ska hypovolemi, hypotension och störningar i syra-bas- och elektrolytbalansen korrigeras. Hos patienter som står på dialys är den vanliga underhållsdosen 250–1 500 mg per dygn. Hos patienter med nefrotiskt syndrom måste dosen fastställas med försiktighet, eftersom den finns en risk för en högre incidens av biverkningar.

- Ödem i samband med leversjukdom

Vid absolut behov av intravenös behandling är startdosen mellan 20 mg och 40 mg. Vid behov kan dosen justeras med hänsyn till patientens svar. Den totala dygnsdosen kan ges som en engångsdos eller uppdelad på flera doser. Furosemid kan användas i kombination med aldosteronantagonister om dessa substanser inte är tillräckliga när de används ensamma. För att undvika komplikationer, såsom ortostatisk intolerans eller störningar i syra-bas- och elektrolytbalansen eller hepatisk encefalopati, ska dosen justeras noggrant för att åstadkomma en gradvis vätskeutsöndring. Denna dos leder till en viktminskning på cirka 0,5 kg per dygn hos vuxna.

- Lungödem (vid akut hjärtsvikt)

Startdosen är 40 mg furosemid intravenöst. Om patientens tillstånd kräver det, ges ytterligare en injektion med 20–40 mg furosemid efter 30–60 minuter. Furosemid används som tillägg till andra behandlingsåtgärder.

### Administreringssätt

Intravenös eller intramuskulär användning.

Parenteral administrering av furosemid är indicerad när oral administrering inte är möjlig eller effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller när snabb effekt krävs. För att uppnå optimal effekt och förebygga motreaktioner är kontinuerlig infusion av furosemid i allmänhet bättre än upprepade bolusinjektioner. Om kontinuerlig infusion av furosemid inte är möjlig för fortsatt behandling efter en eller flera bolusdoser, är fortsatt behandling med låga bolusdoser administrerade med korta intervall (cirka 4 timmar) att föredra framför behandling med höga bolusdoser med längre intervall.

Furosemid ska ges som en långsam intravenös injektion eller infusion; en hastighet på 4 mg/min får inte överskridas. Furosemid får aldrig ges i samma spruta som andra läkemedel.

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

## **4.4 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Anuri eller njursvikt med anuri som inte svarar på furosemid.
- Njursvikt på grund av förgiftning orsakad av nefrotoxiska eller hepatotoxiska medel.

- Njursvikt associerad med leverkoma.
- Svår hypokalemi eller svår hyponatremi.
- Hypovolemi (med eller utan hypotension) eller uttorkning.
- Prekomatöst eller komatöst tillstånd associerat med leverencefalopati.
- Överkänslighet mot sulfonamider (t.ex. sulfonylurea eller antibiotika i sulfonamidgruppen) kan visa korsreaktivitet mot furosemid.
- Amning (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann övervakning krävs hos:

- Patienter med partiell obstruktion av urinflödet (t.ex. prostatahypertrofi, hydronefros, uretostenos). Urinutsöndring måste säkerställas.
- Patienter med hypotension eller som löper risk för kraftig blodtryckssänkning (patienter med koronar artärstenos eller cerebral artärstenos).
- Patienter med symtomatisk eller latent diabetes mellitus eller fluktuerande blodsockernivåer (regelbunden övervakning av blodsockernivån krävs).
- Patienter med gikt och hyperurikemi (regelbunden övervakning av urinsyranivåerna i serum krävs).
- Patienter med leversjukdom eller hepatorenalt syndrom (samtidig nedsatt njurfunktion och svår leversjukdom).
- Hypoproteinemi (relaterat till nefrotiskt syndrom; effekten av furosemid kan vara nedsatt och dess ototoxicitet förhöjd).
- Samtidig administrering med litiumsalter (övervakning av litiumkoncentrationen krävs, se avsnitt 4.5).
- Akut porfyri (användning av diuretika anses inte vara säker vid akut porfyri och försiktighet ska iaktas).
- För kraftig diures kan orsaka ortostatisk hypotension eller akuta hypotensiva episoder.
- Om indikerat ska åtgärder vidtas för att korrigera hypotension eller hypovolemi innan behandling påbörjas.

Noggrann dositering krävs vid:

- Förändringar i elektrolytkoncentrationer (t.ex. hypokalemi, hyponatremi).
- Förändringar i vätskevolym, uttorkning, minskad blodvolym och cirkulationskollaps samt eventuell trombos och emboli, särskilt vid höga doser till äldre.
- Ototoxicitet (om administreringshastigheten överstiger 4 mg/min) - samtidig administrering av andra ototoxiska substanser kan öka denna risk, se avsnitt 4.5.
- Administrering av höga doser.
- Progressiv och svår njursvikt.
- Administrering med sorbitol. Samtidig administrering av båda ämnena kan leda till uttorkning (sorbitol kan orsaka ytterligare vätskeförlust genom att inducera diarré).
- Lupus erythematosus.
- Läkemedel som förlänger QT-intervallet.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med benägenhet för elektrolytbrist.

Regelbundna kontroller av natrium, kalium och kreatinin i serum rekommenderas i allmänhet under behandling med furosemid; noggrann övervakning krävs särskilt hos patienter med ökad risk för elektrolytrubbningar eller signifikant vätskeförlust (t.ex. på grund av kräkningar eller diarré).

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

Hos patienter som löper stor risk för kontrastmedelsnefropati ska 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 iakttas vid samtidig användning av furosemid eller andra potenta diuretika med risperidon, och biverkningar och fördelar med kombinationen ska vägas före beslut om användning. Ingen ökad mortalitet observerades hos patienter som tog andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var uttorkning en allmän riskfaktor för mortalitet och ska således noggrant undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3).

#### Ljusöverkänslighet

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

#### Pediatrik population

Prematura spädbarn (risk för utveckling av nefrokalcinos/nefrolitiasis; kontroll av njurfunktionen är nödvändig och ultraljudsundersökning av njurarna ska genomföras). Hos prematura barn med respiratoriskt distress-syndrom kan behandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för öppetstående ductus arteriosus.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 40 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

### Kombinationer som inte rekommenderas

#### Litium:

Furosemid kan minska utsöndringen av litium, vilket leder till ökad hjärtoxicitet och ökad litiumtoxicitet. Därför rekommenderas inte denna kombination (se avsnitt 4.4). Om kombinationen anses nödvändig ska litiumkoncentrationen övervakas noggrant och litiumdosen justeras.

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

Furosemid kan förstärka ototoxiciteten hos vissa läkemedel (t.ex. cisplatin eller aminoglykosidantibiotika som kanamycin, gentamicin och tobramycin), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom detta kan leda till irreversibla skador ska dessa läkemedel endast användas tillsammans med furosemid om det är nödvändigt av medicinska skäl.

#### Kloralhydrat:

I enstaka fall kan intravenös administrering av furosemid 24 timmar före administrering av kloralhydrat orsaka rodnad och värmekänsla i huden, ökad svettning, ångest, illamående, blodtryckshöjning och takykardi. Samtidig administrering av furosemid och kloralhydrat rekommenderas därför inte.

### Kombinationer som kräver försiktighet

#### Karbamazepin och aminoglutetimid:

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

#### Andra antihypertensiva läkemedel:

Effekten av vissa andra antihypertensiva läkemedel (andra diuretika och andra antihypertensiva läkemedel) kan förstärkas av samtidig administrering av furosemid.

#### ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister:

Effekten av andra antihypertensiva läkemedel 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-hypotension). Om möjligt ska behandlingen med furosemid tillfälligt avbrytas (eller åtminstone dosen minskas) under tre dagar innan behandling med en

ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorantagonist sätts in eller dosen av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist ökas.

Patienter som tar diuretika kan drabbas av förstärkt hypotension och försämrad njurfunktion; nedsatt njurfunktion kan också inträffa vid initiala doser av kombinationen eller när ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister ges i höga doser för första gången.

Tiazider:

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

Antidiabetika:

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

Metformin:

Furosemid kan öka koncentrationen av metformin i blodet. Metformin kan däremot minska koncentrationen av furosemid. 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 kaliumkoncentrationen kan öka digitalistoxicitet. Av detta skäl ska kaliumkoncentrationerna övervakas.

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). Övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma och EKG-undersökning rekommenderas.

Fibrater:

Koncentrationen av furosemid och fibrinsyraderivat (t.ex. klofibrat och fenofibrat) i blodet kan öka vid samtidig administrering (särskilt vid hypoalbuminemi). Ökningen av dess effekt/toxicitet ska följas upp.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel och höga doser av salicylater:

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (inklusive coxiber) kan orsaka akut njursvikt vid befintlig hypovolemi och minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av furosemid. Användning av höga salicylatdoser i kombination med furosemid kan predisponera patienten för salicylattoxicitet. Detta beror på nedsatt renal utsöndring eller förändrad njurfunktion.

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

Furosemid kan öka de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel.

Dessutom kan cisplatinets nefrotoxicitet öka om furosemid inte ges i låga doser (t.ex. 40 mg till patienter med normal njurfunktion) och om vätskebalansen inte är positiv när furosemid används för förstärkt diures under cisplatinbehandling.

Läkemedel som genomgår signifikant renal tubulär utsöndring:

Probenecid, metotrexat och andra läkemedel som liksom furosemid genomgår signifikant renal tubulär utsöndring kan minska effekten av furosemid. Omvänt kan furosemid minska renal eliminering av dessa läkemedel. Vid högdosbehandling (särskilt 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 medel 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 muskelavslappnande effekterna av dessa medel kan vara förhöjda eller förlängda av furosemid.

Glukokortikoider, karbenoxolon, 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 irreversibla hörselskador ska denna kombination endast användas om det är nödvändigt av medicinska skäl. Kaliumnivåerna ska övervakas.

Sukralfat:

Samtidig administrering av sukralfat och furosemid kan minska de natriuretiska och antihypertensiva effekterna av furosemid. Patienter som får båda dessa läkemedel ska observeras noggrant för att fastställa om den önskade diuretiska och/eller antihypertensiva effekten av furosemid uppnås. Intag av furosemid och sukralfat ska ske med minst 2 timmars mellanrum.

Orala antikoagulantia:

Furosemid ökar effekterna av orala antikoagulantia.

Teofyllin:

Effekterna av teofyllin och muskelavslappnade av kuraretyp kan öka.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin, noradrenalin):

Samtidig administrering av furosemid kan minska effekten av pressoraminer.

Övriga interaktioner:

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### 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 övervakning av elektrolyter, hematokrit och fostertillväxt ytterst viktigt. Möjlig förskjutning av bilirubin från albuminbindning och således förhöjd risk för nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi diskuteras för furosemid. Furosemid kan predisponera fostret för hyperkalciami, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreoidism.

Koncentrationen av furosemid i navelsträngsblod är densamma som i moderns serum (100 %). Inga missbildningar hos människa som är associerade med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Erfarenheten är dock otillräcklig för att göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret.

##### Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjolk 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**

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.

## 4.9 Biverkningar

Biverkningarna anges enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Som i samband med användning av andra diuretika kan vissa biverkningar förekomma. Dessa innefattar t.ex.:

### Undersökningar

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

### Hjärtat

Framför allt i början av behandlingen 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).

### Blodet och lymfsystemet

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

Sällsynta: eosinofili, leukopeni, bencmærgssuppression; uppkomst av dessa symtom innebär att behandlingen måste avbrytas.

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.

Svår vätskebrist kan leda till hemokoncentration och trombosbenägenhet, speciellt hos äldre patienter.

### Centrala och perifera nervsystemet

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

### Ögon

Sällsynta: försämring av myopi, dimsyn, synstörningar med hypovolemismymtom.

### 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).

### Magtarmkanalen

Sällsynta: illamående, kräkningar, diarré, anorexi, besvär i övre delen av buken, förstoppning, muntorrhet.

### Lever och gallvägar

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

### Njurar och urinvägar

Diuretika kan försämma eller synliggöra tecken på akut urinretention (blåstömningsbesvär, prostatahypertrofi eller förträngning av uretra), vaskulit, glukosuri, tillfälligt förhöjda nivåer av kreatinin och urea i blodet.

Sällsynta: interstitiell nefrit.

### Immunsystemet

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

### Hud och subkutan vävnad

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

Sällsynta: vaskulit, exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: muskelkramp i ben, asteni, kronisk artrit.

### Endokrina systemet

Glukostoleransen kan försämrats vid användning av furosemid. För patienter med diabetes kan detta leda till minskad metabolisk kontroll. Latent diabetes kan bli manifest.

### Metabolism och nutrition

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

Kaliumbrist kan förekomma, särskilt i samband med kaliumfattig kostbehandling. Särskilt vid samtidigt minskat kaliumintag och/eller ökad extrarenal kaliumförlust (t.ex. på grund av kräkningar eller kronisk diarré) kan hypokalemi inträffa på grund av ökad renal kaliumförlust.

Underliggande sjukdomar (t.ex. levercirros eller hjärtsvikt), samtidig läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.5) och kosten predisponera för kaliumbrist. I dessa fall krävs adekvat övervakning samt kaliumersättningsbehandling.

Till följd av ökad renal utsöndring av natrium kan hyponatremi och därav följande symtom förekomma, särskilt om intaget av natriumklorid begränsas.

Ökad renal utsöndring av kalcium kan leda till hypokalcemi, vilket i sällsynta fall kan leda till tetani.

Hos patienter med ökad renal utsöndring av magnesium observerades i sällsynta fall tetani eller hjärtrytmrubbningar till följd av hypomagnesemi.

Förhöjda urinsyranivåer och giktanfall kan förekomma hos vissa patienter.

Metabolisk alkalos kan utvecklas eller förvärras (t.ex. obehandlad levercirros) till följd av användning av furosemid.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror främst på omfattningen av vätske- och elektrolytförlust och dess konsekvenser (t.ex. hypovolemi, dehydrering, hemokoncentration, arytmier - inklusive AV-block och ventrikelflimmer) på grund av överdriven diures.

### **Symtom:**

Symtom på dessa störningar inkluderar svår hypotension (framskrider till chock), akut njursvikt, trombos, delirium, slapp paralys, apati och förvirring.

### **Behandling:**

Vid första tecken på chock (sänkt blodtryck, svettningar, illamående, cyanos) ska injektionen omedelbart avbrytas och patienten placeras i liggande kroppsläge med upphöjda ben. Fria luftvägar måste säkerställas. Vätskeersättning och korrigerande av elektrolytbalansen; kontroll av vitala funktioner och bibehållande urinflöde.

Läkemedelsbehandling vid anafylaktisk chock: 1 ml 1:1000 adrenalinlösning späds till 10 ml och 1 ml lösning injiceras långsamt (motsvarar 0,1 mg adrenalin). Pulsen och blodtrycket mäts och patienten övervakas med avseende på eventuella arytmier. Om nödvändigt kan administrering av adrenalin upprepas. Därefter injiceras glukokortikoid (t.ex. 250 mg metylprednisolon) intravenöst och detta upprepas vid behov.

### Pediatrisk population

Hos barn justeras ovanstående doser baserat på kroppsvikt.

Hypovolemi korrigeras med hjälp av tillgängliga behandlingsåtgärder och behandlingen kompletteras med konstgjord andning, syre och vid anafylaktisk chock med antihistaminer.

Det finns ingen specifik antidot mot furosemid. Vid överdosering i samband med parenteral behandling omfattar behandlingen i princip övervakning av vitala tecken och nödvändig understödande behandling. Hemodialys påskyndar inte elimineringen av furosemid.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

Furosemid är ett effektivt, snabbverkande diuretikum. Farmakologiskt hämmar furosemid transportsystemet för elektrolyterna  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  och  $2\text{Cl}^-$  (reabsorption) som är lokaliserat i det luminala cellmembranet i den uppåttstigande delen av Henles slynga. Effekten av furosemid är således beroende av att läkemedlet når tubulär lumen genom en anjonisk transportmekanism. Förhindrad reabsorption av natriumklorid i denna del av Henles slynga resulterar i en diuretisk effekt. 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 utsöndring av kalium i distala tubuli. Utsöndringen av kalcium- och magnesiumsalter ökar också.

### Farmakodynamisk effekt

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

Vid hjärtsvikt leder furosemid till en akut minskning av preload (genom utvidgning av blodkärl).

Prostaglandinerna verkar styra denna tidiga vaskulära effekt som garanterar en adekvat njurfunktion genom aktivering av renin-angiotensinsystemet och en störningsfri prostaglandinsyntes. På grund av dess natriuretiska effekt minskar furosemid kärlreaktiviteten för katekolamin som är förhöjd hos hypertensiva patienter.

### Klinisk effekt och säkerhet

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

Diuresen och natriuresen ökade på ett dosberoende sätt hos friska personer som fick furosemid (doserna varierade mellan 10 och 100 mg). Hos friska personer varar effekten cirka 3 timmar efter en intravenös dos av 20 mg furosemid och 3–6 timmar efter en oral dos av 40 mg.

Koncentrationen av fritt och bundet furosemid i patienternas tubuli (definierad med hjälp av hastigheten för utsöndring i urinen) och den natriuretiska effekten av furosemid kan presenteras som en sigmoid kurva med en lägsta effektiv utsöndringshastighet på cirka 10 mikrogram per minut. Därför är kontinuerlig infusion av furosemid effektivare än upprepade bolusinjektioner. Efter en viss bolusdos ökar inte effekten signifikant. Effekten av furosemid försämras vid minskad tubulär sekretion eller intratubulär bindning till albumin.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Distributionsvolymen för furosemid är 0,1–1,2 liter/kg. Samtidig sjukdom kan öka distributionsvolymen. Bindningsgraden till proteiner (främst albumin) överstiger 98 %.

### Eliminering

Furosemid elimineras till största delen i okonjugerad form, huvudsakligen genom utsöndring i proximala tubuli. Efter intravenös administrering elimineras 60–70 % av furosemid på detta sätt. Furosemids glukuronidmetabolit utgör 10–20 % av den substans som återfinns i urin. Resten av dosen elimineras troligen i avföringen via galla. Efter intravenös administrering varierar halveringstiden för furosemid i plasma mellan 1 och 1,5 timmar.

Furosemid utsöndras i bröstmjolk. Det passerar placenta och överförs långsamt till fostret.

Furosemidkoncentrationen är likartad hos modern, fostret och det nyfödda barnet.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är eliminationen av furosemid långsammare och halveringstiden längre. 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 är koncentrationen av plasmaproteiner lägre, vilket leder till högre koncentrationer av obundet furosemid. Hos dessa patienter är furosemids effekt emellertid lägre på grund av intratubulär bindning till albumin och minskad tubulär sekretion.

Furosemid dialyseras endast i liten utsträckning hos patienter som behandlas med hemodialys, peritonealdialys eller CAPD (Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis).

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är halveringstiden för furosemid 30–90 % längre, huvudsakligen på grund av en högre distributionsvolym. Elimineringen i galla kan minska (upp till 50 %). Hos patienter i denna grupp är variationen i farmakokinetiska parametrar större.

### Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre patienter

Elimineringen av furosemid är långsammare till följd av nedsatt njurfunktion hos patienter med hjärtsvikt eller svår hypertoni samt hos äldre patienter.

### Prematura barn och nyfödda

Beroende på hur utvecklad njurfunktionen är kan elimineringen av furosemid vara långsam. Hos barn med otillräcklig glukuronideringskapacitet är läkemedelsmetabolismen också lägre. Hos fullgångna nyfödda är halveringstiden vanligtvis mindre än 12 timmar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxikologiska studier observerades en minskning av antalet differentierade glomeruli samt skelettanomalier (orsakade av hypokalemi) i skulderblad, överarmsben och revben på råttfoster. Dessutom observerades hydronefros hos mus - och kaninfoster vid höga doser.

Resultaten från en studie på möss och resultaten från en studie som baserade sig på tre studier på kaniner visade att incidensen och svårighetsgraden av hydronefros (vidgning av njurbäcken och i vissa fall av urinrören) var högre hos foster vars mödrar hade behandlats jämfört med foster i kontrollgruppen. Hos prematura kaninungar som fått furosemid förekom fler intraventrikulära blödningar än hos ungar i samma kull som fått saltlösning, möjligen på grund av intrakraniell hypotension orsakad av furosemid.

## **7. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Natriumklorid

Saltsyra, koncentrerad (för justering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Furosemid får inte blandas med starka syralösningar (pH under 5,5), såsom lösningar innehållande askorbinsyra, noradrenalin och adrenalin, på grund av risken för fällningar.

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

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet i öppnad förpackning: 2 år

Öppnad förpackning: Produkten ska användas omedelbart efter öppnandet av förpackningen.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 48 timmar vid 25 °C och 2–8 °C i skydd för ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara ampullerna i yttre kartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brun glasampull (typ I) som innehåller 2 ml eller 5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

2 ml ampull. En kartong innehåller 10 eller 25 ampuller.

5 ml ampull. En kartong innehåller 10 eller 25 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Furosemid 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning kan blandas med neutrala och svagt basiska (pH 7–10) lösningar, såsom 0,9 % natriumkloridlösning och Ringer-laktatlösning i en icke-PVC-påse.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösning som innehåller synliga partiklar får inte användas.

Endast för engångsbruk. Kassera oanvänd lösning efter användning.

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

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

UAB Norameda  
Meistrų 8A  
Vilnius LT-02189  
Litauen

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

34284

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

18.5.2018

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

16.2.2022