

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Furosemide Fresenius Kabi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 20 mg furosemidia vastaten 10 mg/ml furosemidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,7 mg natriumia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sydän- tai maksasairauteen liittyvät turvotukset ja/tai askites
- Munuaissairauteen liittyvät turvotukset (nefroottisen oireyhtymän yhteydessä perussairauden hoito on oleellista)
- Keuhkoödeema (esim. akuutin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä)
- Hypertensiivinen kriisi (muiden hoitotoimenpiteiden lisänä)

Furosemidin laskimonsisäinen anto on indisoitu tapauksissa, joissa tarvitaan nopeaa ja tehokasta diureesia tai joissa anto suun kautta ei ole mahdollista tai se ei ole tehokasta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

On aina käytettävä pienintä annosta, jolla saadaan toivottu vaikutus.

Lääkäri päättää hoidon kestosta sairauden tyypin ja vaikeusasteen mukaan.

Furosemidin laskimonsisäinen 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. On suositeltavaa siirtyä parenteraalisesta annosta oraaliseen mahdollisimman pian.

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 4. tunti) kuin suuria bolusannoksia pitemmin annosvälein.

Furosemidi on annettava hitaasti laskimoon. Antonopeus saa olla enintään 4 mg/min. Furosemidia ei koskaan saa antaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa.

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

Ellei lääkäri toisin määrää, suositeltu aikuisten ja yli 15-vuotiaiden *nuorten* aloitusannos on 20–40 mg (1 tai 2 ampullia) *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 1500 mg furosemidia vuorokaudessa.

Tehostetun diureesin aiheuttama painonmenetyksen ei pitäisi ylittää 1kg/vrk.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat):

Furosemidin laskimonsisäistä antoa lapsille ja alle 15-vuotiaille nuorille suositellaan vain erityistapauksissa.

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (*seerumin kreatiniini > 5 mg/dl eli 442 mikromol/l*), infuusionopeudeksi suositellaan enintään 2,5 mg/min.

Ääkkäät:

Annossuosituksukset ovat samat kuin aikuisille, mutta ääkkäillä furosemidi eliminoituu yleensä hitaammin. Suositeltu aloitusannos on 20 mg/vrk ja annosta suurennetaan asteittain kunnes saavutetaan haluttu vaste.

Erityiset annossuosituksukset

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

Suosittelu 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 erityyksen lisääntymiseen, furosemidi on annettava jatkuvana infuusiona laskimoon alkunopeudella 50 mg–100 mg tunnissa.

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

Dialyysipotilaille tavanomainen ylläpitoannos vaihtelee välillä 250 mg–1500 mg vuorokaudessa.

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

Hypertensiivinen kriisi (muiden hoitotoimenpiteiden lisänä)

Suosittelua aloitusannos on 20–40 mg bolusinjektiona laskimoon. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa vasteen mukaisesti.

Maksasairauteen liittyvät turvotukset

Kun ehdottomasti tarvitaan laskimonsisäistä hoitoa, aloitusannos on välillä 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 nesteentoisto. Tämä annos saa aikaan aikuisilla noin 0,5 kg:n painon alenemisen vuorokaudessa.

Keuhkopöhö (akuutti sydämen vajaatoiminta)

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

Lihakseen tai laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa..

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys sulfonamideille (esim. sulfonyyliureat tai sulfonamidiryhmän antibiootit)
- Munuaisten vajaatoiminta ja oliguria, joille ei saada vastetta furosemidihoidolla.
- Munuaisten vajaatoiminta, joka johtuu munuais- tai maksatoksisten aineiden aiheuttamasta myrkytyksestä.
- Hepaattiseen enkefalopatiaan liittyvä prekooma ja kooma.
- Vaikea hypokalemia (ks. kohta 4.8)
- Vaikea hyponatremia
- Hypovolemia, johon liittyy tai ei liity hypotensiota.
- Dehydraatio.
- Imetys (katso kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huolellinen seuranta on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- Potilaalla on osittainen virtsanvirtauksen este (esim. prostatahypertrofia). Virtsan kulku on varmistettava.
- Potilaalla on hypotensio tai voimakkaan verenpaineen laskun vaara (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 ototoksisuus lisääntyä)
- Samanaikainen litium-lääkitys (litiumpitoisuuden seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.5)
- Akuutti porfyria (diureettien käyttöä ei pidetä turvallisena akuutin porfyrian yhteydessä ja varovaisuus on tarpeen)
- Keskokset (nefrokalsinoosin/nefrolitiaasin kehittyminen mahdollista; munuaisten toimintaa on seurattava ja tehtävä ultraäänitutkimus): keskoksille, joilla on respiratory distress -oireyhtymä, furosemidihoito ensimmäisten elinviikkojen aikana voi lisätä avoimen valtimotiehyen riskiä.
- Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) saattavat antagonisoida furosemidin ja muiden diureettien diureettista vaikutusta. Tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä nefrotoksisuuden riskiä.

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 suurilla annoksilla käytettäessä.
- Ototoksisuus (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).
- Anto potilaille, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE), koska SLE saattaa pahentua tai aktivoitua
- Lääkitys, joka pidentää QT-väliä.

Erityinen varovaisuus ja/tai annoksen pienentäminen on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

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.

Seerumin natriumin, kaliumin ja kreatiniinin säännöllistä seuranta suositellaan yleisesti furosemidihoidon aikana. Tarkkaa seuranta tarvitaan varsinkin potilaille, joilla on elektrolyyttitasapainon 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.

Valoherkkyys

Valoherkkyysreaktioita on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoherkkyysreaktioita esiintyy hoidon aikana, hoidon keskeyttämistä suositellaan. Jos tiatsidin käytön jatkamista pidetään välttämättömänä, suositellaan alttiiden ihoalueiden suojaamista auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-valolta.

Urheilijat

Urheilijoiden olisi huomioitava, että tämä lääkevalmiste sisältää vaikuttavaa ainetta, joka voi antaa positiivisen tuloksen doping-testissä.

Samanaikainen käyttö risperidonin kanssa

Lumekontrolloiduissa iäkkäille dementiapotilaille tehdyissä risperidonitutkimuksissa furosemidin ja risperidonin samanaikaiseen käyttöön liittyi suurempi kuolleisuus (7,3 %, keski-ikä 89 vuotta, vaihteluväli 75–97) verrattuna pelkkään risperidoniin (3,1 %, keski-ikä 84 vuotta, vaihteluväli 70–96) tai furosemidiin (4,1 %, keski-ikä 80 vuotta, vaihteluväli 67–90). Risperidonin ja muiden diureettien (lähinnä pieninä annoksina annettujen tiatsididiureettien) samanaikaiseen käyttöön ei liittynyt vastaavia löydöksiä.

Selittävää patofysiologista mekanismia ei ole löydetty eikä yhdenmukaista kuolinsyytä ole havaittu. Tästä huolimatta furosemidia tai muita voimakkaita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käytettäessä on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuuden ei havaittu lisääntyneen. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla (katso kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,7 mg natriumia per ml, mikä vastaa 0,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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. Tämän takia tätä lääkeyhdistelmää 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 voimakkaita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Katso kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset lisätietoja furosemidia ja risperidonia samanaikaisesti käyttävien iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntyneestä kuolleisuudesta.

Levotyroksiini

Suuret furosemidiannokset saattavat estää kilpirauhashormoneja sitoutumasta kantajaproteiineihin ja siten aiheuttaa kilpirauhashormonien vapaiden pitoisuuksien ohimenevää suurentumista, minkä johdosta kilpirauhashormonien kokonaispitoisuudet laskevat. Kilpirauhashormonien pitoisuuksia pitää seurata.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Valmisteet, jotka lisäävät riskiä QT-ajan pidentymiseen sekä hypokalemiaan liittyvää kääntyvien kärkien takykardiaa

Furosemidin aiheuttamat elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia, hypomagneemia ja hypokalsemia) voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä. Siitä johtuen rytmihäiriöiden riski kasvaa annettaessa furosemidia samanaikaisesti vaikuttavien aineiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai aiheuttavat hypokalemiaa kuten:

- **luokan I ja III rytmihäiriölääkkeet** (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli, ibutilidi, dofetilidi)

- **sydänglykosidit** (digoksiini), samanaikainen furosemidin käyttö lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja voi johtaa fataaleihin rytmihäiriöihin
- **antipsykootit** (kuten sultopridi, fentiatsiini [esim. klooripromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini], bentoamidit [amisulpridi, sulpridi], butyrofenonit [esim. droperidoli, haloperidoli])
- muut **neuroleptit** (pimotsidi)
- muut **yksittäiset lääkeaineet** (esim. bepridiili, sisapridi, erytromysiini, halofantriini, sparfloksasiini, pentamidiini, kinoloni jne.).

Tämän vuoksi plasman kaliumpitoisuutta sekä EKG:tä on seurattava määrättäessä näitä lääkeaineita samanaikaisesti.

Seerumin kaliumpitoisuutta pienentävät lääkeaineet

Furosemidin ja **amfote risiini-B:n, glukokortikoidien, karbenoksolonin, te trakosaktidin tai laksatiivien** samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumvajetta. **Lakritsilla** on samanlainen vaikutus kuin karbenoksolonilla. Glukokortikoidien käytön yhteydessä hypokalemia on otettava huomioon samoin kuin sen paheneminen laksatiivien liiallisen käytön takia. Koska tämä voi johtaa korjaantumattomiin kuuloauriöihin, tätä yhdistelmää on käytettävä vain, jos tämä on lääketieteellisistä syistä välttämätöntä. Kaliumpitoisuutta on seurattava.

Seerumin natriumpitoisuutta pienentävät lääkeaineet

Samanaikainen karbamatsepiinin tai aminoglutetimidin käyttö saattaa lisätä hyponatremian riskiä.

Tulehduskipulääkkeet ja suuret salisylaattiannokset

Ei-steroidaaliset 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.

ACE:n estäjät ja angiotensiini-II-reseptorin antagonistit

Hypotensiivinen vaikutus ja/tai munuaisvaikutukset voimistuvat annettaessa näitä samanaikaisesti furosemidin kanssa. Furosemidiannoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista suositellaan kolmen päivän ajaksi ennen näiden lääkkeiden antoa. Munuaisten vajaatoimintaa voi myös esiintyä yhdistelmän alkuannosten yhteydessä tai kun ACE:n estäjä tai angiotensiini-II-reseptorin antagonistia annetaan suurina annoksina ensimmäistä kertaa.

Furosemidin antihypertensiivistä vaikutusta lisäävät lääkeaineet

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

Furosemidin ja amifostiinin, baklofeenin tai alfasalpaajien välillä on mahdollisesti olemassa lisääntynyt hypotensiivinen vaikutus.

Posturaalisen hypotension riski on olemassa annettaessa loop-diureetteja, kuten furosemidia, ja trisyklisiä antidepressanteja (esim. imipramiini, nortriptyliini, amitriptyliini) tai antipsykoottisia aineita samanaikaisesti.

Diabeteslääkkeet

Heikentyntä glukoositoleranssia voi esiintyä, koska furosemidi voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutuksia. Diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

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.

Fibraatit

Furosemidin ja fibriinihappojohdosten (esim. klofibraatin ja fenofibraatin) pitoisuudet veressä voivat suurentua samanaikaisen käytön aikana (varsinkin hypoalbuminematapauksissa, esim. nefrootisessa oireyhtymässä). Vaikutuksia (lisääntynyttä diureesia ja lihasoireita) tulee seurata.

Jodatut varjoaineet

Furosemidin ja jodatun varjoaineen samanaikainen anto voi lisätä varjoaineeseen liittyvää äkillistä munuaisten vajaatoimintariskiä potilailla, joilla on riskitekijöitä kuten kohonnut seerumin kreatiiniipitoisuus, nestevajaus, sydämen vajaatoiminta tai yli 70-vuotiaat tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksista lääkettä. Tämän vuoksi samanaikaista on käyttöä vältettävä.

Metformiini

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

Kolestyramiini ja kolestipoli

Nämä lääkeaineet voivat pienentää furosemidin hyötyosuutta.

Nefrotoksiset / ototoksiset lääkkeaineet

Furosemidi voi voimistaa nefrotoksisten lääkeaineiden (esim. kefaloridiinin, kefalotiinin, keftatsidiimin, polymyksiinien, aminoglykosidien, organoplatiinien, immunosuppressanttien, foskarnetin, pentamidiinin) nefrotoksisia vaikutuksia.

Antibiootit, kuten kefalosporiinit – munuaisten toimintahäiriöitä voi kehittyä potilaille, jotka saavat samanaikaisesti furosemidia ja suuria annoksia tiettyjä kefalosporiineja.

Ototoksisten 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.

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

Neuromuskulaariset salpaajat

Pienet furosemidiannokset (vähemmän kuin 100 mikrog/kg) voivat voimistaa kompetitiivisten neuromuskulaaristen salpaajien (kuraretyypiset lihasrelaksantit kuten atrakuuri ja tubokurariini) ja depolarisoivan neuromuskulaarisen salpaajan (kuten suksinylikoliini) neuromuskulaarista salpausta. Tästä johtuen suuret annokset voivat johtaa neuromuskulaarisen salpauksen estoon. Kaliumia poistavat diureetit voivat lisätä kompetitiivisten neuromuskulaaristen salpaajien vaikutusta.

Muut diureetit (kaliumia säästävät kuten amiloridi, triamtereeni)

Synergistisiä diureettisia vaikutuksia voi esiintyä furosemidin ja tiatsidien samanaikainen käyttö yhteisvaikutusten tuloksena. Natriumin eritysvaihtelu voi lisääntyä ja kaliumin eritysvaihtelu voi vähentyä.

Teofylliini

Teofylliinin puhdistuman havaittu pienenevän noin 20 % kun furosemidia käytetään samanaikaisesti. Tästä johtuen teofylliinin vaikutus voimistuu. Annettaessa samanaikaisesti furosemidin kanssa lisääntynyt hypokalemian riski on olemassa.

Tiatsidit

Synergistisiä diureettisia vaikutuksia, natriumin ja kaliumin eritystä voi esiintyä furosemidin ja tiatsidien yhteisvaikutusten tuloksena, jonka seurauksena nestevajauksen, hyponatremian ja hypokalemian riski lisääntyy.

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. Hoitoa suurilla annoksilla (erityisesti sekä furosemidi että muiden lääkeaineiden) voi johtaa kohonneisiin pitoisuuksiin seerumissa ja furosemidin tai samanaikaisen muun lääkityksen lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin.

Antikonvulsantit

Furosemidin vaikutus voi heikentyä antikonvulsanttien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali) samanaikaisen käytön yhteydessä.

Pressoriamiinit (esim. adrenaliini, noradrenaliini)

Furosemidin samanaikainen käyttö voi vähentää pressoriamiinien vaikutuksia.

Muut yhteisvaikutukset

Siklosporiinin ja furosemidin samanaikaiseen käyttöön liittyy lisääntynyt kihtiartriitin riski furosemidin aiheuttaman hyperurikemian ja siklosporiinin käyttöön liittyvän uraattien riittämättömän munuaiserityksen seurauksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Furosemidi läpäisee istukan. Tämän takia sitä tulee käyttää raskauden aikana vain lyhyen aikaa ja vain pakottavissa tapauksissa.

Diureetit eivät sovellu hypertension ja turvotuksen rutiinihoitoon raskauden aikana, koska ne häiritsevät istukan verenkiertoa ja tästä johtuen sikiön kasvua.

Furosemidin käyttö raskauden aikana vaatii elektrolyyttien, hematokriitin ja sikiön kasvun seurantaa.

Eläintutkimuksissa havaittiin lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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.

Jos furosemidia käytetään raskauden aikana, tämä voi altistaa sikiön hyperkalsiurialle, nefrokalsinoosille ja tästä johtuen lisäkilpirauhasen liikatoiminnalle. Myös sikiön virtsaneritys voi stimuloitua.

Imetys

Furosemidi kulkeutuu äidinmaitoon ja voi estää maidoneritystä. Näistä seikoista johtuen imetys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Furosemide Fresenius Kabi -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Furosemidin vaikutukset eri potilaille ovat yksilöllisiä. Furosemidi alentaa verenpainetta ja voi heikentää ajokykyä tai vaarallisten koneiden käyttökykyä. Riski on suurin hoidon alkuvaiheessa tai kun lääkitystä muutetaan sekä alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Furosemidin yleisimmän raportoitu haittavaikutus on maksaenkefalopatia potilailla, joilla on heptosellulaarinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Melko harvinaisena haittavaikutuksena on raportoitu kuulonmenetystä, joka on toisinaan ollut korjaantumaton.

Haittavaikutustaulukko

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 muillakin diureeteilla tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä, kuten:

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaisen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvainen ($< 1/10\ 000$)	Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos		trombosytopenia ¹	luuydinsuppressio ² , eosinofilia, leukopenia	hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä			vakavat anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot, kuten anafylaktinen sokki ³		SLE:n paheneminen tai aktivoituminen
Hermosto	maksaenkefalopatia potilailla, joilla on heptosellulaarinen maksan vajaatoiminta ⁴		parestesiat, kiertohuimaus, uneliaisuus, sekavuus, paineentunne päässä		heituhuimaus, pyörtöminen ja tajunnanmenetyks (oireisen hypotension tai muiden syiden vuoksi), pänsärky

Silmät			näön hämärtyminen, näköhäiriöt hypovolemiaoireiden yhteydessä		
Kuulo ja tasapainoelin		kuulonmenetys (toisinaan korjaantumaton)	dysakusia ja/tai tinnitus ⁵		
Ruoansulatuselimistö			pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ruokahaluttomuus, ylävatsavaivat, ummetus, suun kuivuminen	akuutti haimatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudus		kutina, iho- ja limakalvoreaktiot ⁶	vaskuliitti		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos			jalkojen lihaskrampit, voimattomuus, seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen, krooninen artriitti	tetania	rabdomyolyyssia on raportoitu, mihin on usein liittynyt myös vaikeaa hypokalemiata (ks. kohta 4.3)
Munuaiset ja virtsatiet			interstitiaalifriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			kuumeetilat, paikallinen kipua lihakseen annetun injektion jälkeen		
Tutkimukset			seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien kohoaminen		

¹ Voi tulla esiin varsinkin lisääntyneenä verenvuototaipumuksena.

² Tämän ilmaantuminen vaatii hoidon keskeyttämisen.

³ Hoito, ks. kohta 4.9.

⁴ Ks. kohta 4.3.

⁵ Tinnitus voi olla ohimenevää.

⁶ Esim. rakkulaihottuma, ihottuma, nokkosihottuma, purppura, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, valoherkkyys.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos

Furosemidin diureettinen vaikutus voi aiheuttaa tai edistää hypovolemiaa ja vaikeissa tapauksissa dehydraatiota varsinkin iäkkäillä potilailla. Vaikea nestevaje voi johtaa hemokonsentraatioon ja tromboosialttiuteen.

Umpieritys

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Elektrolyytti- ja nestetasapaino voivat häiriintyä (hypokalemia, hyponatremia ja metabolinen alkaloosi) 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. Tämä tulee esiin hermo-lihas- (myastenia, pareesiat, pareesit), suolisto- (oksentelu, ummetus, ilmavaivat), munuais- (polyuria, polydipsia) ja sydänoireina (tahdistus- ja johtumishäiriöt). Vaikea kaliumvaje voi aiheuttaa paralyyttisen ileuksen tai tajunnantason häiriöitä, ääritapauksissa jopa kooman. Lisäksi 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. Yleisiä natriumvajeen oireita ovat apatia, säärtien lihaskrampit, ruokahaluttomuus, voimattomuus, uneliaisuus, oksentelu ja sekavuus.

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.

Kuulo ja tasapainoelin

Tinnitusta esiintyy yleisemmin nopean laskimonsisäisen annon yhteydessä varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hypoproteinemia (esim. nefroottisen oireyhtymän yhteydessä).

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).

Maksa ja sappi

Intrahepaattinen kolestaasi, kolestaattinen keltatauti, maksaiskemial, maksan transaminaasitasojen nousu.

Munuaiset ja virtsatiet

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

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

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

Keskosilla, joilla on respiratory distress -oireyhtymä, furosemidihoito ensimmäisten elinviikkojen aikana voi lisätä avoimen pysyvän valtimotiehyeen riskiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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.

a) Oireet

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

b) 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 1:1000 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 tekohengityksellä, hapella ja anafylaktisen sokin yhteydessä antihistamiineilla.

Furosemidille ei ole 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

ATC-koodi: C03CA01

Vaikutusmekanismi

Furosemide Fresenius Kabi 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 distaalisisissa tubuluksissa. Myös kalsium- ja magnesiumsuolojen erityksessä lisääntyy.

Furosemidi katkaisee tubuloglomerulaarisen takaisinsyöttömekanismin *macula densassa*. Furosemidi 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-angiotensiinijärjestelmän aktivaation avulla sekä häiriintymättömän prostaglandiinisynteesin. Natriureettisen vaikutuksen takia furosemidi vähentää verisuonten reaktiivisuutta katekoliamiinille, mikä on verenpainepotilailla lisääntynyt.

Furosemidin verenpainetta alentava vaikutus johtuu natriumin erityksen lisääntymisestä, veritilavuuden pienentymisestä ja verisuonten sileiden lihasten vasteesta vasokonstriktori-stimulaatioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Furosemidin diureettinen vaikutus voidaan havaita 15 minuutin kuluttua laskimonsisäisestä annosta ja 1 tunnin kuluttua suun kautta annetun annoksen jälkeen.

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

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

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.

Loppuosaa annoksesta eliminoituu ulosteisiin luultavasti sapen kautta.

Laskimonsisäisen annon jälkeen furosemidin puoliintumisaika plasmassa vaihtelee välillä 1-1,5 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa furosemidin eliminaatio on hitaampaa ja sen puoliintumisaika on pidempi. Terminaalivaiheen puoliintumisaika voi olla 24 tuntia munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nefroottisessa oireyhtymässä plasmaproteiinien pitoisuus on pienempi, mikä johtaa suurempaan konjugoitumattoman (vapaan) 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-, peritoneaalidialyysitai 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. Kahden kuukauden ikäisillä tai tätä vanhemmilla lapsilla terminaalivaiheen puhdistuma on sama kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti oraallinen toksisuus oli vähäistä kaikilla tutkituilla lajeilla. Kroonisen toksisuuden tutkimuksissa rotilla ja koirilla ilmeni munuaismuutoksia (mm. fibroottista degeneraatiota ja kalkkeutumia).

In vitro- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimukset eivät tuoneet esiin mitään kliinisesti merkittäviä genotoksisia vaikutuksia.

Pitkäaikaistutkimuksissa hiirillä ja rotilla ei voitu osoittaa mitään merkittäviä tuumorigeenisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotan sikiöillä esiintyi erilaistuneiden glomerulusten määrän vähenemistä, lapaluun, olkaluun ja kylkiluiden luustoanomaliaita (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.

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 (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

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.
Pakkauksen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia 25 °C:ssa valolta suojassa.

Mikrobiologiselta 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

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

2 ml, tyyppin I ruskea lasiampulli.

Pakkauskoost:
5 ampullia
50 ampullia

100 ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Furosemidi-injektio voidaan sekoittaa neutraalien ja heikosti emäksisten (pH 7–10) liuosten kanssa, kuten 0,9 % natriumkloridi- ja Ringer-laktaattiliuosten kanssa.

Valmistetta, jossa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää.

Tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.11.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Furosemide Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 2 ml ampull innehåller 20 mg furosemid motsvarande 10 mg furosemid/ml.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 3,7 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar och färglös eller nästan färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Svullnad och/eller ascites i samband med hjärt- eller leversjukdom
- Svullnad i samband med njursjukdom (behandling av underliggande sjukdom är nödvändigt vid nefrotiskt syndrom)
- Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)
- Hypertensiv kris (som tillägg till andra behandlingsåtgärder)

Intravenös administrering av furosemid är indicerad när det finns behov av snabb och effektiv diures eller när oral administrering inte är möjlig eller effektiv.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Lägsta dos som ger önskad effekt ska alltid användas.

Läkaren bestämmer hur länge behandlingen ska pågå beroende på sjukdomens typ och svårighetsgrad.

Intravenös administrering av furosemid är indicerad när oral administrering inte är möjlig eller effektiv (t.ex. vid nedsatt tarmabsorption) eller när snabb effekt krävs. Det rekommenderas att patienten överförs från parenteral till oral administrering så snart som möjligt.

För att uppnå optimal effekt och förebygga oönskade reaktioner är kontinuerlig infusion av furosemid i allmänhet att föredra framför 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 långsamt i en ven. Administreringshastigheten får inte överstiga 4 mg/min. Furosemid får aldrig ges i samma spruta som andra läkemedel.

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.

Om inte läkaren förskriver något annat är den rekommenderade startdosen för vuxna och *ungdomar* över 15 år 20–40 mg (1 eller 2 ampuller) *intravenöst* (eller *i undantagsfall intramuskulärt*). Den maximala dosen varierar beroende på det individuella svaret. Om högre doser krävs, ökas dosen med 20 mg i taget med ett intervall på minst 2 timmar.

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

Viktförlusten till följd av forcerad diures bör inte överstiga 1 kg/dygn.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (under 18 år):

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

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

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (*serumkreatinin > 5 mg/dl eller 442 mikromol/l*) rekommenderas en infusionshastighet på högst 2,5 mg/min.

Äldre:

Dosrekommendationerna är desamma som för vuxna, men hos äldre elimineras furosemid i allmänhet långsammare. Den rekommenderade startdosen är 20 mg/dygn och dosen ökas gradvis tills önskat svar uppnås.

Särskilda dosrekommendationer

Dosering hos vuxna med följande tillstånd:

Svullnad i samband med kronisk och akut 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 till patienter med kronisk hjärtsvikt och som en bolusdos till patienter med akut hjärtsvikt.

Svullnad 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 dialyspatienter varierar den normala underhållsdosen mellan 250 mg och 1500 mg per dygn.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom ska dosen väljas med försiktighet eftersom risken för biverkningar är större.

Hypertensiv kris (som tillägg till andra behandlingsåtgärder)

Rekommenderad startdos är 20–40 mg som intravenös bolusinjektion. Vid behov kan dosen justeras med hänsyn till patientens svar.

Svullnad 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 som monoterapi. 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 (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

Intramuskulär eller intravenös användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot sulfonamider (t.ex. sulfonureider eller sulfonamidantibiotika)
- Nedsatt njurfunktion och oliguri som inte svarar på furosemidbehandling.
- Nedsatt njurfunktion på grund av förgiftning orsakad av njur- eller levertoxiska substanser.
- Prekoma och koma i samband med hepatisk encefalopati.
- Svår hypokalemi (se avsnitt 4.8)
- Svår hypernatremi
- Hypovolemi med eller utan hypotension.
- Dehydrering.
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann övervakning krävs hos:

- Patienter med partiell obstruktion av urinflödet (t.ex. prostatahypertrofi). Urinflödet måste säkerställas.
- Patienter med hypotension eller som löper risk för kraftig blodtryckssänkning (patienter med koronar artärstenos eller cerebral artärstenos).

- Patienter med symptomatisk 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)
- Patienter med hypoproteinemi (relaterat till nefrotiskt syndrom; effekten av furosemid kan vara nedsatt och dess ototoxicitet förhöjd)
- Patienter som får samtidig behandling med litium (övervakning av litiumnivåerna krävs, se avsnitt 4.5).
- Patienter med akut porfyri (användning av diuretika anses inte vara säkert vid akut porfyri och försiktighet ska iakttas)
- Prematura spädbarn (risk för utveckling av nefrokalinos/nefrolitiasis, kontroll av njurfunktionen är nödvändig och ultraljudsundersökning av njurarna ska genomföras). Hos prematura spädbarn med respiratoriskt distress-syndrom kan behandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för öppetstående ductus arteriosus.
- NSAID kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och andra diuretika. Samtidig användning av NSAID kan öka risken för nefrotoxicitet.

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 njursjukdom
- Administrering med sorbitol. Samtidig administrering av båda ämnena kan leda till uttorkning (sorbitol kan orsaka ytterligare vätskeförlust genom att inducera diarré).
- Administrering till patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) eftersom SLE kan förvärras eller aktiveras
- Läkemedel som förlänger QT-intervallet.

Särskild försiktighet och/eller dosreduktion krävs i följande fall:

Symtomatisk hypotoni som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan uppkomma hos patienter som behandlas med furosemid, särskilt hos äldre, patienter som använder andra läkemedel som kan orsaka hypotoni och patienter med andra medicinska tillstånd som ökar risken för hypotoni.

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.

Ljusöverkänslighet

Ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om ljusöverkänslighetsreaktioner uppträder under behandlingen rekommenderas att behandlingen avbryts. Om fortsatt användning av tiazid anses nödvändig rekommenderas att utsatta hudområden skyddas mot solljus eller artificiellt UVA-ljus.

Idrottare

Idrottare bör vara medvetna om att detta läkemedel innehåller en aktiv substans som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

Samtidig användning med risperidon

I placebokontrollerade prövningar med risperidon hos äldre patienter med demens observerades en högre mortalitet 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 iaktas 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 Kontraindikationer).

Natrium innehåll

Detta läkemedel innehåller 3,7 mg natrium per ml, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium

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

Risperidon

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av furosemid eller andra potenta diuretika med risperidon, och biverkningar och fördelar med kombinationen ska vägas före beslut om användning. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet för ytterligare information om ökad mortalitet hos äldre demenspatienter som samtidigt tar furosemid och risperidon.

Levotyroxin

Höga doser av furosemid kan hämma bindningen av sköldkörtelhormoner till bärarproteiner och leda till övergående ökning av de fria nivåerna av sköldkörtelhormoner, vilket leder till minskade totalkoncentrationer av sköldkörtelhormoner. Koncentrationen av sköldkörtelhormoner ska övervakas.

Kombinationer som ska användas med försiktighet

Läkemedel som ökar risken för förlängning av QT-tiden och torsades de pointes i samband med hypokalemi

Elektrolytrubbningar orsakade av furosemid (hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi) kan leda till QT-förlängning. Risken för arytmier ökar därför när furosemid ges samtidigt med aktiva substanser som förlänger QT-tiden eller orsakar hypokalemi såsom:

- **antiarytmika klass I och III** (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid)
- **hjärtglykosider** (digoxin), samtidig användning av furosemid ökar hjärttoxiciteten hos hjärtglykosider och kan leda till fatal arytmier.
- **antipsykotika** (t.ex. sultoprid, fentiaziner [t.ex. klorpromazin, tioridazin, trifluoperazin], bensamider [amisulprid, sulprid], butyrofenoner [t.ex. droperidol, haloperidol])

- andra **neuroleptika** (pimozid)
- andra **enskilda substanser** (t.ex. bepridil, cisaprid, erytromycin, halofantrin, sparfloxacina, pentamidin, kinolon osv.).

Därför ska kaliumnivåerna i plasma och EKG följas vid samtidig förskrivning av dessa läkemedel.

Läkemedel som minskar kaliumnivåerna i serum

Samtidig användning av furosemid och **amfotericin B, glukokortikoider, karbenoxolon, tetrakosaktid** eller **laxerande medel** kan öka kaliumförlusten. **Lakrits** har en likadan effekt som karbenoxolon. Vid användning av glukokortikoider ska hypokalemi beaktas, liksom en försämring av hypokalemin på grund av överanvändning av laxerande medel. Eftersom detta kan leda till irreversibel hörselskada ska denna kombination bara användas om det finns tvingande medicinska skäl. Kaliumnivåerna ska kontrolleras.

Läkemedel som minskar natriumnivåerna i serum

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

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 blodtryckssänkande 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.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister

Vid samtidig administrering av dessa läkemedel med furosemid ökar den hypotensiva effekten och/eller de renala effekterna. Det rekommenderas att furosemiddosen minskas eller behandlingen avbryts under 3 dagar före administrering av dessa läkemedel. 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.

Läkemedel som ökar den antihypertensiva effekten av furosemid

Effekten av vissa **andra** antihypertensiva läkemedel (andra diuretika och andra antihypertensiva läkemedel såsom betablockerare) kan förstärkas när furosemid ges samtidigt.

Samtidig användning av furosemid och amifostin, baklofen eller alfablockerare kan eventuellt resultera i en ökad hypotensiv effekt.

Det finns en risk för postural hypotension när loopdiuretika (såsom furosemid) och tricykliska antidepressiva medel (t.ex. imipramin, nortriptylin, amitriptylin) eller antipsykotiska medel ges samtidigt.

Antidiabetika

Försämrad glukostolerans kan förekomma eftersom furosemid kan minska effekten av antidiabetika. Dosjustering av antidiabetika kan bli nödvändig.

Kloralhydrat

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

Fibrater

Koncentrationen av furosemid och fibrinsyraderivat (t.ex. klofibrat och fenofibrat) i blodet kan öka vid samtidig administrering (särskilt vid hypoalbuminemi, t.ex. vid nefrotiskt syndrom). Effekterna (ökad diures och muskelsymtom) ska övervakas.

Joderade kontrastmedel

Samtidig administrering av furosemid och ett joderat kontrastmedel kan öka risken för akut njurfunktionsnedsättning relaterad till kontrastmedlet hos patienter med riskfaktorer såsom förhöjda serumkreatininnivåer, vätskebrist, hjärtsvikt eller patienter över 70 år eller patienter som samtidigt behandlas med nefrotoxiska medel. Samtidig användning ska därför undvikas.

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.

Kolestyramin och kolestipol

Dessa läkemedel kan minska biotillgängligheten av furosemid.

Nefrotoxiska/ototoxiska läkemedel

Furosemid kan öka de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefaloridin, cefalotin, ceftazidim, polymyxiner, aminoglykosider, organoplatiner, immunsuppressiva medel, foskarnet, pentamidin).

Antibiotika såsom cefalosporiner - njurfunktionsstörningar kan utvecklas hos patienter som samtidigt behandlas med furosemid och höga doser av vissa cefalosporiner.

Det finns en risk för ototoxiska 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 furosemid används för att åstadkomma forcerad diures under behandling med cisplatin.

Furosemid kan förstärka ototoxiciteten hos vissa läkemedel (t.ex. aminoglykosider och antibiotika såsom kanamycin, gentamicin och tobramycin), särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom detta kan leda till irreversibla skador får dessa läkemedel bara användas tillsammans med furosemid om det finns tvingande medicinska skäl.

Neuromuskulära blockerare

Små doser av furosemid (mindre än 100 mikrog/kg) kan förstärka den neuromuskulära blockaden av kompetitiva neuromuskulära blockerare (kurareliknande muskelavslappnande medel såsom atrakurium och tubokurarin) och depolariserande neuromuskulära blockerare (t.ex. succinylkolin). Höga doser kan därför leda till hämning av neuromuskulär blockad. Diuretika som avlägsnar kalium kan öka effekten av kompetitiva neuromuskulära blockerare.

Övriga diuretika (kaliumsparande diuretika såsom amilorid, triamteren)

Vid samtidig användning av furosemid och tiazider kan en synergistisk diuretisk effekt uppstå som en följd av interaktion mellan furosemid och tiazider. Utsöndringen av natrium kan öka och utsöndringen av kalium kan minska.

Teofyllin

Clearance av teofyllin minskade med cirka 20 % vid samtidig administrering av furosemid. På grund av detta ökar teofyllins effekt. Det finns en ökad risk för hypokalemi vid samtidig administrering med furosemid.

Tiazider

En synergistisk diuretisk effekt, utsöndring av natrium och kalium kan uppstå som en följd av en interaktion mellan furosemid och tiazider, vilket leder till ökad risk för vätskeförlust, hyponatremi och hypokalemi.

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.

Antikonvulsiva medel

Effekten av furosemid kan minska vid samtidig administrering av antikonvulsiva medel (t.ex. fenytoin, fenobarbital).

Pressoraminer (t.ex. adrenalin, noradrenalin)

Samtidig administrering av furosemid kan minska effekten av pressoraminer.

Övriga interaktioner

Samtidig användning av ciklosporin och furosemid medför en ökad risk för giktartit som en följd av furosemidinducerad hyperurikemi och ciklosporininducerad otillräcklig renal utsöndring av urat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid passerar placenta. Under graviditet ska det således endast användas under en kort tid och endast av tvingande skäl.

Diuretika är inte lämpliga för rutinmässig behandling av hypertoni och ödem under graviditet, eftersom diuretika påverkar blodcirkulationen i placenta och därmed fostrets tillväxt.

Användning av furosemid under graviditet kräver övervakning av elektrolyter, hematokrit och fostertillväxt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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.

Furosemid kan predisponera fostret för hyperkalciuri, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreoidism om det används under graviditet. Det kan också stimulera fostrets urinproduktion.

Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjolk och kan hämma laktation. Amning är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Furosemide Fresenius Kabi har liten eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna svarar individuellt på furosemid. Furosemid sänker blodtrycket och kan försämra förmågan att framföra fordon och använda farliga maskiner. Risken är störst i början av behandlingen, vid läkemedelsändringar och vid alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen av furosemid är leverencefalopati hos patienter med hepatocellulär leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

I mindre vanliga fall har hörsselförlust, som ibland har varit irreversibel, rapporterats.

Tabell över 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)

Liksom för andra diuretika kan vissa biverkningar inträffa såsom:

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni ¹	benmärgssuppressio n ² , eosinofili, leukopeni	hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos	
Immunsystemet			allvarliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner såsom anafylaktisk chock ³		Exacerbation eller aktivering av SLE
Centrala och perifera nervsystemet	leverencefalopati hos patienter med hepatocellulär leverinsufficiens ⁴		parestesier, rotatorisk yrsel, sommolens, förvirring, känsla av tryck i huvudet		svindel, svimning och medvetslöshet (på grund av symtomatisk hypotension eller andra orsaker), huvudvärk
Ögon			dimsyn, synstörningar vid hypovolemisyntom		
Öron och balansorgan		hörsselförlust (ibland irreversibel)	dysakusi och/eller tinnitus ⁵		

Magtarmkanalen			illamående, kräkningar och diarré, anorexi, besvär i övre delen av buken, förstoppning, muntorrhet	akut pankreatit	
Hud och subkutan vävnad		klåda, hud- och slemhinnereaktioner ⁶	vaskulit		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskelkramper i benen, asteni, minskat serumkalcium, kronisk artrit	tetani	fall av rabdomyolys har rapporterats, ofta i samband med svår hypokalemi (se avsnitt 4.3)
Njurar och urinvägar			interstitiell nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet			feber, lokal smärta efter intramuskulär injektion		
Undersökningar			ökade nivåer av kolesterol och triglycerider i serum		

¹ Kan i synnerhet yttra sig som ökad blödningsbenägenhet.

² Om detta inträffar måste behandlingen avbrytas.

³ Behandling, se avsnitt 4.9.

⁴ Se avsnitt 4.3.

⁵ Tinnitus kan vara övergående.

⁶ T.ex. vesikulärt utslag, utslag, nässelutslag, purpura, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ljuskänslighet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Furosemids diuretiska effekt kan orsaka eller stimulera hypovolemi och i svåra fall dehydrering, särskilt hos äldre patienter. Svår vätskebrist kan leda till hemokoncentration och trombosbenägenhet.

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

Elektrolyt- och vätskebalansen kan rubbas (hypokalemi, hyponatremi och metabolisk alkalos), särskilt under långtidsbehandling eller vid höga doser. 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. Detta yttrar sig som symtom i nerver och muskler (myasteni, parestesier, pareser), tarmar (kräkningar, förstoppning, flatulens), njurar (polyuri, polydipsi) och hjärta (störningar i pacing och retledning). Svår kaliumbrist kan orsaka paralytisk ileus eller störningar i medvetandegraden, i extrema fall till och med koma. Dessutom kan 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. Vanliga symtom på natriumbrist är apati, muskeltkramp i benen, aptitlöshet, asteni, dåsighet, kräkningar och förvirring.

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

Öron och balansorgan

Incidensen av tinnitus är högre vid snabb intravenös administrering, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hypoproteinemi (t.ex. i samband med nefrotiskt syndrom).

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, yrsel, cirkulationskollaps, tromboflebit eller plötsligt dödsfall (vid intramuskulär eller intravenös administrering).

Lever och gallvägar

Intrahepatisk kolestas, kolestatisk gulsot, leverischemi, förhöjda levertransaminasnivåer.

Njurar och urinvägar

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

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Prematura barn som behandlats med furosemid kan utveckla nefrolitiasis och/eller nefrokalinos på grund av utfällning av kalcium i njurvävnad.

Hos prematura barn med respiratoriskt distress-syndrom kan behandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för öppetstående ductus arteriosus.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

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 och följderna av elektrolyt- och vätskeförlust (t.ex. hypovolemi, dehydrering, hemokoncentration, hjärtarytmier inklusive AV-block och kammarflimmer) på grund av överdriven diures.

a) Symtom

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

b) 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. Övervakning av vitala tecken och underhåll av urinutsöndringen.
- Läkemedelsbehandling vid anafylaktisk chock: 1 ml av 1:1000 adrenalinlösning späds till 10 ml och 1 ml av lösningen injiceras långsamt (motsvarar 0,1 mg adrenalin). Puls och blodtrycket mäts och patienten övervakas med avseende på eventuella arytmier. Administreringen av adrenalin kan upprepas vid behov. Därefter injiceras glukokortikoid (t.ex. 250 mg metylprednisolon) intravenöst och upprepas vid behov.

Hos barn anpassas de ovan angivna doserna baserat på kroppsvikt.

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

Det finns ingen antidot mot furosemid. Om överdosering inträffar under parenteral behandling består behandlingen i princip av 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
ATC-kod: C03CA01

Verkningsmekanism

Furosemide Fresenius Kabi är ett effektivt, snabbverkande diuretikum. Farmakologiskt hämmar furosemid transportsystemet för elektrolyterna Na^+ , K^+ och 2Cl^- (reabsorption) som är lokaliserat i det luminala cellmembranet i den uppåtstigande 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.

Furosemid hämmar den tubuloglomerulära feedbackmekanismen i macula densa. Furosemid stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet på ett dosberoende sätt.

Vid hjärtsvikt inducerar furosemid 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.

Furosemids blodtryckssänkande effekt baserar sig på ökad utsöndring av natrium, minskad blodvolym och svar på vasokonstriktorstimulering i blodkärlens glatta muskulatur.

Farmakodynamisk effekt

Den diuretiska effekten av furosemid ses inom 15 minuter efter intravenös administrering och 1 timme efter oral 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 personer efter administrering av en intravenös dos på 20 mg furosemid är cirka 3 timmar och 3–6 timmar när en oral dos på 40 mg administreras.

Koncentrationen av fritt och bundet furosemid i patienternas tubuli (fastställd genom urinutsöndringshastigheten) och den natriuretiska effekten av furosemid kan presenteras som en sigmoid kurva, 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

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

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

Koncentrationen av furosemid är densamma hos modern, fostret och det nyfödda barnet.

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 i avföringen, troligen via galla.

Efter intravenös administrering är halveringstiden för furosemid i plasma mellan 1 och 1,5 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen av furosemid långsammare och dess halveringstid längre. Den terminala halveringstiden kan vara 24 timmar hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Vid nefrotiskt syndrom är koncentrationen av plasmaproteiner lägre, vilket leder till högre koncentrationer av icke-konjugerat (fritt) furosemid. Å andra sidan är effekten av furosemid reducerad hos dessa patienter som en följd av intratubulär bindning till albumin och nedsatt tubulär utsöndring.

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

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion ökar halveringstiden för furosemid med 30–90 %, främst på grund av den högre distributionsvolymen. Elimineringen i galla kan minska (upp till 50 %). Hos denna patientgrupp finns en större variation i farmakokinetiska parametrar.

Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre patienter

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

För tidigt födda barn och nyfödda

Beroende på njurarnas mognad kan elimineringen av furosemid vara långsam. Hos barn med otillräcklig glukuronideringskapacitet är metaboliseringen av läkemedlet också nedsatt. Hos fullgångna nyfödda är halveringstiden vanligtvis mindre än 12 timmar. Hos barn som är 2 månader eller äldre är terminal clearance densamma som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta orala toxiciteten var låg hos alla undersökta arter. I studier avseende kronisk toxicitet observerades njurförändringar (inklusive fibrotisk degeneration och förkalkning) hos råttor och hund.

I genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* sågs inga kliniskt relevanta genotoxiska effekter.

I långtidsstudier på mus och råttor sågs inga signifikanta tumörframkallande effekter.

I reproduktionstoxikologiska studier sågs ett minskat antal differentierade glomeruli, skelettmissbildningar i skulderblad, överarmsben och revben (inducerat av hypokalemi) hos råttfoster samt hydronefros hos mus- och kaninfoster efter administrering av höga doser.

Resultatet av en studie på möss och en av de tre studierna på kaniner visade en ökad incidens och svårighetsgrad av hydronefros (vidgning av njurbäcken och, i vissa fall, av urinrören) hos foster från behandlade moderdjur jämfört med dem i kontrollgruppen.

För tidigt födda kaninungar som fick furosemid hade en högre incidens av intraventrikulär blödning än ungar i samma kull som fick saltlösning, eventuellt grund av furosemidinducerad intrakraniell hypotoni.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (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

Oöppnad förpackning: 3 år.
Öppnad förpackning: Används omedelbart.

Efter utspädning:

Den kemiska och fysikaliska hållbarheten är 24 timmar vid 25 °C i skydd mot ljus.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml brun glasampull av typ I.

Förpackningsstorlekar:

5 ampuller
50 ampuller
100 ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Furosemidinjektionen kan blandas med neutrala och svagt basiska (pH 7–10) lösningar såsom 0,9 % natriumkloridlösning och Ringers laktatlösning.

Produkten ska inte användas om den innehåller synliga partiklar.

Endast avsedd för engångsbruk. Kassera oanvänd lösning efter användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22931

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.11.2007
Datum för den senaste förnyelsen: 19.8.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.1.2023