

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesix Special 500 mg -tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Furosemidi 500 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tabletti, koodi AB23. Ristikkäisjakouurre mahdollistaa tabletin jakamisen täsmällisesti kahteen tai neljään osaan.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tilanteet, joissa tarvitaan voimakasta diureettihoitoa, kuten akuutti munuaisten vajaatoiminta, uhkaava munuaisten vajaatoiminta esim. leikkausten jälkeen tai sepsiksen tai vaikean sydämen vajaatoiminnan yhteydessä.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta predialyysi- tai dialyysivaiheessa erityisesti jos on merkkejä ylinesteytyksestä.

Vesix Special 500 mg -tabletteja saa käyttää vain sairaaloissa sekä erikoislääkärin valvomassa jatkohoidossa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Aloitusannos on tavallisesti 250 mg. Se voidaan uusia 4–6 tunnin kuluttua ja vuorokausiannos on tavallisesti 250–2000 mg (½–4 tablettia).

Munuaisten vajaatoiminta: Myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min tai s-krea >566 mikromol/l) voivat käyttää valmistetta (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Maksan vajaatoiminta: Hoito on syytä aloittaa pienellä annoksella ja seerumin elektrolyyttipitoisuuksia on syytä seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä mutta kaliureesi yleensä säilyy.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Uhkaava tai manifesti maksakooma.  
Anuria.

Vaikea hypokalemia, hyponatremia tai hypovolemia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, valmisteen apuaineille, sulfonyyliureoille tai sulfonamideille.

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

Furosemidia saavien potilaiden elektrolyytitasapainoa on seurattava erityisesti, kun kyseessä ovat diabeetikot, sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja vanhukset. Myös veren kreatiinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana. Hypokalemian, hypokloreemisen metabolisen alkaloosin, hypomagneesemian, hypokalsemian, hyponatremian ja tähän liittyvän ekstrasellulaarinnesteen vajeen, hypotension, verenkiertokollapsin tai akuutin iskeemisen maksavaurion kehittyminen on mahdollista furosemidin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8.).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden furosemidihoitoa ei pidä lopettaa yhtäkkiä vaan asteittain, jotta vältettäisiin vajaatoiminnan akuutti paheneminen. Sydäninfarktin aiheuttaman keuhkoedeeman yhteydessä furosemidi tulee annostella hypotensiota ja verenkiertokollapsia varoen.

Hoidettaessa maksakirroosia ja askitesta sairastavia potilaita furosemidilla, tilanteeseen liittyvästä sekundaarisesta hyperaldosteronismista johtuva kaliumin menetys on ensin syytä hoitaa spironolaktonilla ja tämän jälkeen huolehtia siitä, ettei potilaan paino laske diureesin vuoksi enempää kuin 900–1000 g/vrk. Hypotension kehittymistä on tässäkin tapauksessa varottava.

Furosemidi voi altistaa hyperurikemialle ja kihdille. Furosemidin käyttö voi heikentää diabetopotilaiden veren sokeritasapainoa. Furosemidi saattaa pienentää seerumin HDL-kolesteroliarvoa sekä suurentaa LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja (ks. kohta 4.8.).

Suuret furosemidiannokset ovat ototoksisia, mikä saattaa ilmetä tinnituksena, huimauksena, palautuvana tai palautumattomana kuulonalenamana. Tämä tulee ottaa huomioon yleensä ainoastaan parenteraalisen annostelun yhteydessä. Muut ototoksiset lääkkeet voivat vahvistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.5.).

Jos potilaalla on eturauhasen liikakasvua, äkillinen diureesi saattaa aiheuttaa virtsaummen.

Huimaukseen, pyörtymiseen tai tajunnan menetykseen johtavaa oireista hypotensiota voi esiintyä furosemidihoitoa saavilla potilailla, erityisesti iäkkäillä potilailla, jotakin muuta mahdollisesti hypotensiota aiheuttavaa lääkitystä käyttävillä potilailla sekä potilailla, joiden jokin muu sairaus tai vaiva aiheuttaa hypotension riskin.

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

Resiinit (kolestyramiini ja kolestipoli) estävät käytännössä furosemidin imeytymisen joten ne tulisi ottaa eri aikoina, furosemidi ensin ja resiini 4–6 tuntia myöhemmin. Myös samanaikainen ruokailu heikentää furosemidin imeytymistä noin kolmanneksella.

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

Prostaglandiinisynteesin estäjinä steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID) voivat heikentää furosemidin diureettista ja natriureettista tehoa. Furosemidin aiheuttama prostaglandiinivälitteinen kapasitanssilaskimoiden vasodilataatio voi myös heikentyä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta.

Tupakointi heikentää furosemidin diureettista vaikutusta.

Fenytoiini heikentää furosemidin diureettista tehoa 30–50 %.

Furosemidi ja aminoglykosidiantibiootit voivat lisätä toistensa oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia yhteiskäytössä. Furosemidin ja karbamatsepiinin yhteiskäytössä on raportoitu vakavaa hyponatremiaa. Furosemidi lisää kefalosporiinien nefrotoksisuutta. Furosemidi suurentaa teofylliinin pitoisuuksia plasmassa.

Furosemidi voi heikentää litiumin eliminaatiota. Vaikutus on kuitenkin vähäisempi kuin tiatsididiureeteilla. Potilaan seerumin litiumpitoisuutta on syytä seurata, jos lääkitykseen lisätään tai siitä poistetaan furosemidi.

Furosemidi tehostaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta ja heikentää verenpainetta kohottavien lääkkeiden vaikutusta. Erityisesti tämä on otettava huomioon annettaessa furosemidia tiatsidi- tai osmoottisten diureettien kanssa (diuresin arvaamaton voimistuminen ja elektrolyyttihäiriöt) sekä angiotensiiniä korvertoivan entsyymin (ACE) estäjien ja angiotensiinireseptorisalpaajien kanssa (furosemidin voimistaman reniini-vaikutuksen äkillinen heikkeneminen voi altistaa hypotensiolle).

Furosemidin aiheuttama hypokalemia voi altistaa digitalismyrkytykselle ja siihen liittyville rytmihäiriöille kuten myös sotalolin aiheuttamille rytmihäiriöille. Kompetitiivisten lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hypokalemian yhteydessä. Hypokalemia voi heikentää myös diabeteksen hoidossa käytettävien lääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Furosemidin aiheuttamaa hypokalemiaa voivat lisätä kortikosteroidit, lakritsin sisältämä glykyrretsiini ja amfoterisiini-B.

Varfariini ja klofibraatti kilpailevat furosemidin kanssa samasta sitoutumispaikasta seerumin albumiinissa. Tällä voi olla kliinistä merkitystä hoidettaessa potilaita, joilla on alhaiset proteiinitasot (esim. nefroosia sairastavat). Furosemidi ei merkittävästi muuta varfariinin farmakokinetiikkaa. Furosemidin aiheuttama voimakas diureesi, johon liittyy potilaan dehydraatio, saattaa kuitenkin heikentää varfariinin antitromboottista tehoa.

Furosemidi voi häiritä joitain liuskakokein tehtyjä virtsan glukoosimäärityksiä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan ehdottoman välttämättömissä tilanteissa ja tällöinkin vain lyhytaikaisesti.

Furosemidi läpäisee istukan ja altistaa sikiön hyperkalsiurialle, nefrokalsinoosille ja sekundääriselle hyperparatyreoosille. Valtimotiehyen sulkeutuminen synnytyksen jälkeen voi estyä. Furosemidi saattaa heikentää istukan verenkiertoa pienentämällä äidin verivolyymia.

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

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

Hoidon alussa satunnaisesti esiintyvä verenpaineen lasku voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä, jonka ilmetessä autolla ajosta ja koneiden käytöstä tulisi pidättäytyä. Muutoin furosemidin ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Furosemidin haittavaikutukset liittyvät enimmäkseen sen farmakologiseen vaikutukseen ja niitä esiintyy herkemmin suuria annoksia käytettäessä. Yleisimpiä ovat lievät neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset:  $\geq 1/10$   
 Yleiset:  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$   
 Melko harvinaiset:  $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$   
 Harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1000$   
 Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$  mukaan lukien yksittäiset raportit  
 Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	trombosytopenia
	Harvinaiset	leukopenia, anemia
	Hyvin harvinaiset	agranulosytoosi, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	anafylaksia
Umpieritys	Melko harvinaiset	hypertermia alle 1-vuotiailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Hyvin harvinaiset	hyperparatyreoosi imeväisillä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	hypokalemia, hypomagnesemia, palautuva hyperurikemia
	Yleiset	hypermagnesemia, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien suureneminen
	Melko harvinaiset	hyperglykemia ja heikentynyt sokerin sieto (hypokalemiaan liittyen)
	Harvinaiset	hypokalsemia, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen hoidon lopettamisen yhteydessä
	Hyvin harvinaiset	porfyrian paheneminen, tiamiinin puute
Hermosto	Harvinaiset	parestesiat, huimaus, päänsärky
	Tuntematon	huimaus, pyörtäminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi)
Silmät	Harvinaiset	näköhäiriöt, ksantopsia
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	kuulon alenema
	Melko harvinaiset	ototoksisuus (tinnitus, kierto huimaus), kuulon menetys (joskus korjautumaton)
Sydän	Melko harvinaiset	dehydraation aiheuttama ortostaattinen hypotensio ja synkopee
	Harvinaiset	vasemman kammion toiminnan heikkeneminen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (alentuneeseen täyttöpaineeseen liittyen), bradykardia, supraventrikulaarinen takykardia
	Hyvin harvinaiset	valtimotiehyen sulkeutumishäiriö keskosilla
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	iskeemiset komplikaatiot (pienentyneeseen sydämen minuuttitilavuuteen liittyen)
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinaiset	pahoinvointi, oksentelu, ripuli (suuria annoksia käytettäessä ja uremian yhteydessä))
	Harvinaiset	pahoinvointi, oksentelu, ripuli (pieniä annoksia käytettäessä))
	Hyvin harvinaiset	pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	hepaattinen enkefalopatia maksakirroosin yhteydessä
	Hyvin harvinaiset	keltaisuus, hepatotoksisuus

Iho ja ihonalainen kudokset	Yleiset	ihottuma, kutina, urtikaria, purppura, valoyliherkkyys
	Melko harvinaiset	eksfoliativinen dermatiitti, nekrotisoiva angiitti, erythema multiforme
	Harvinaiset	bulloosi pemfigoidi
	Tuntematon	akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	palautuva nefrokalsinoosi täysiaikaisilla imeväisillä, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
	Melko harvinaiset	akuutti virtsaumpi iäkkäillä potilailla, joilla on eturauhasen liikakasvua
	Harvinaiset	proteinuria

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

Yliannostus johtaa lisääntyneeseen diureesiin, natriureesiin, hypovolemiaan ja verenpaineen alenemiseen (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Lääkehiiltä annetaan toistuvasti. Mahdolliset muut toimenpiteet: nestetasapainon ja elektrolyyttivajauksen korjaaminen, metabolisten toimintojen tarkkailu. Jos potilaalla on virtsaamisvaikeuksia, virtsaamista tulee pitää yllä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, sulfonamidit**

**ATC-koodi: C03CA01**

Furosemidi kuuluu ns. loop-diureetteihin ja sen vaikutuspaikka on Henlen lingon nouseva paksuseinäinen osa. Furosemidi sitoutuu palautuvasti tubuluksen solujen luminaalisella solukalvolla sijaitsevien  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -symporttereiden kloridi-ioneja sitoviin lokuksiin. Normaalisti tämä symportteri siirtää konsentraatiogradientin avustuksella natriumia ja kloridia tubuluksesta tubulussoluun (basolateraalisen  $\text{Na/K-ATP}$ :aasin siirtäessä aktiivisesti natriumia ja kloridia tubulussolusta verenkiertoon). Kun symportterin toiminta estyy, seuraa natriureesi, johon liittyy kaliureesi ja sekä heikentynyt kalsiumin ja magnesiumin reabsorptio. Virtsan happamuus lisääntyy  $\text{H}^+$ -ionin erityksen lisääntyessä. Munuaisten kyky konsentroida virtsaa heikkenee medullan hypertonteetin laskeutessa. Akuutisti virtsahapon erityksensä lisääntyy mutta pitkäaikaisessa käytössä virtsahappo alkaa retentoitua. Osan furosemidin vaikutuksesta selittää proksimaalisessa tubuluksessa tapahtuva hiilihappoanhydraasin esto, mikä lisää  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+$  ja  $\text{K}^+$ -eritystä. Vaikka natriumpitoisuus distaalissa tubuluksessa suurenee, *macula densa* ei furosemidin vaikutuksesta aisti tätä, tubuloglomerulaarinen takaisinsyöttö katkeaa ja glomerulusfiltraatio säilyy entisellään. Furosemidi voimistaa reniini- ja aldosteronivaikutusta sekä laajentaa elimistön kapasitanssilaskimoita prostaglandiinivälitteisellä mekanismilla. Keskeistä furosemidin vaikutukselle on sen pääsy tubulukseen, ei niinkään pitoisuus plasmassa. Tiukasta valkuaissitoutumisesta johtuen glomerulusfiltraattiin pääsee normaalisti varsin vähän furosemidia. Sen sijaan furosemidi pääsee proksimaaliseen tubulukseen aktiivisesti erittymällä epäspesifisten

orgaanisten happojen siirtäjäpumpun avulla. Tämän siirtymisen estää esimerkiksi probenesidi. Samanaikainen prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö voi aiheuttaa diureettiresistenssiä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä furosemidin pääsy tubulukseen ja teho heikkenevät. Nefroottisen oireyhtymän yhteydessä lisääntynyt valkuainen sitoo furosemidin tubuluksessa ja heikentää vastetta. Maksan vajaatoiminnan yhteydessä furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä kaliureettisen vaikutuksen säilyessä. Furosemidi aiheuttaa vähemmän kaliumin menetystä kuin tiatsidiyhdisteet ja lisäksi virtsan natrium-kaliumsuhte on furosemidillä korkeampi kuin tiatsideilla. Resistenssiä voi esiintyä vaikeissa turvotustapauksissa. Spironolaktonin yhdistäminen furosemidihoitoon voi tällöin lisätä diureesia.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Furosemidin imeytyminen on yksilöllistä ja siihen vaikuttavat monet seikat, kuten samanaikaisesti nautittu ruoka (hidastaa ja voi vähentää imeytymistä) ja potilaan sairaudet (kompensoimaton sydämen vajaatoiminta ja turvotukset vähentävät imeytymistä). Vaikutus tulee nopeasti ja kestää yksilöllisesti vaihdellen 4–8 tuntia. Biologinen hyötyosuus käytettäessä suun kautta otettavia valmistemuotoja vaihtelee 25–80 %:n välillä. Imeytyneen lääkkeen määrän ja diureesin välillä ei kuitenkaan ole suoraa korrelaatiota. Furosemidi imeytyy parhaiten happamassa ympäristössä eli mahalaukusta ja hitaammin ohutsuolesta. Enterohepaattista kiertoa on todettu olevan. Ensikierron metabolia tapahtuu pääosin mahan ja suolen seinämässä, maksassa ainoastaan n. 10 %. Tämän onkin arveltu olevan vaihtelevan imeytymisen syy. Furosemidi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin ja sen vapaa osuus vaihtelee 1–4 %:n välillä. Sulfonamidit voivat syrjäyttää furosemidia proteiinisidoksistaan, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Jakautumistilavuus on n. 0,1–0,2 l/kg. Furosemidi metaboloituu glukuronidoitumalla ilmeisimmin munuaisessa ja 10–20 % erittyy virtsaan ja ulosteeseen farmakologisesti inaktiivisena furosemidiglukuronaattina. Hyvin pieni osa voi metaboloitua saluamiiniksi. Suurin osa furosemidista erittyy kuitenkin muuttumattomana virtsaan proksimaalitubuluksessa aktiivisen transportterin avulla. Eliminaation puoliintumisaika on ½–2 h. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä se pitenee merkittävästi. Maksan vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta eliminaation. Vanhuksilla furosemidin eliminaatio on sidoksissa munuaisten toimintaan ja yleensä se hidastuu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Furosemidin akuutti ja krooninen toksisuus liittyvät furosemidin aiheuttamiin neste-, happo- ja elektrolyyttitasapainon häiriöihin. Furosemidi ei ole karsino-, muta- tai teratogeeninen yhdiste.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, povidoni, talkki, mikrokiteinen selluloosa, perunatärkkelys

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia. Pakkaus: polyeteenipurkki.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7989

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

17.9.1980 / 25.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.06.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vesix Special 500 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Furosemid 500 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit tablett, kod AB23. Tabletten har en korsande brytskåra, så att den kan delas upp i två eller fyra exakt lika stora delar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Situationer som kräver kraftig diuretikabehandling, till exempel akut njursvikt, risk för njursvikt, till exempel efter operation, eller i samband med sepsis eller svår hjärtsvikt.

Kronisk njursvikt under predialys eller dialys, särskilt om det finns tecken på hyperhydrering.

Vesix Special 500 mg tablett får endast användas på sjukhus och för uppföljande behandling under tillsyn av specialistläkare.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell. Startdosen är vanligtvis 250 mg. Den kan förnyas efter 4–6 timmar och dygnsdosen är normalt 250–2 000 mg (½–4 tabletter).

*Nedsatt njurfunktion:* Även patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min eller s-krea >566 mikromol/l) kan behandlas (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

*Nedsatt leverfunktion:* Behandlingen bör inledas med en låg dos och elektrolythalterna i serum måste övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan den natriuretiska effekten av furosemid vara nedsatt, men kaliuresen behålls oftast.

Tabletterna ska tas med tillräcklig mängd vätska. Mat minskar absorptionen av läkemedlet med ungefär en tredjedel, därför bör tabletterna inte tas tillsammans med mat.

### 4.3 Kontraindikationer

Hotande eller manifesterad leverkoma.

Anuri.

Svår hypokalemi, hyponatremi eller hypovolemi.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne, mot sulfonureider eller mot sulfonamider.



#### 4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytbalansen hos patienter som får furosemid bör följas upp, särskilt hos diabetespatienter, patienter med nedsatt hjärt-, njur- eller leverfunktion, och äldre. Även kreatinhalten i blodet bör övervakas under behandlingen. Hypokalemi, hypokloremisk metabolisk alkalos, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyponatremi med extracellulär vätskeförlust, hypotoni, cirkulationskollaps eller akut ischemisk leverskada kan förekomma vid användning av furosemid (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med hjärtsvikt ska behandlingen med furosemid inte avbrytas plötsligt utan gradvis, för att undvika en akut försämring av hjärtsvikten. Vid lungödem orsakad av hjärtinfarkt ska furosemid administreras med försiktighet, för att undvika hypotoni och cirkulationskollaps.

Hos patienter med levercirros och ascites som behandlas med furosemid ska kaliumförlust beroende på associerad sekundär hyperaldosteronism först behandlas med spironolakton och därefter ska det kontrolleras, att patientens vikt inte minskar med mer än 900–1 000 g/dygn beroende på diures. Även i detta fall bör hypotoni undvikas.

Furosemid kan orsaka hyperurikemi och gikt. Furosemid kan försämra blodsockerkontrollen hos patienter med diabetes mellitus. Furosemid kan sänka halterna av HDL-kolesterol och öka halterna av LDL-kolesterol- och triglycerid i serum (se avsnitt 4.8).

Höga doser av furosemid är ototoxiska, vilket kan manifesteras som tinnitus, yrsel, samt reversibel eller irreversibel hörselnedsättning. Detta behöver oftast bara beaktas vid parenteral administrering. Andra ototoxiska läkemedel kan förstärka denna effekt (se avsnitt 4.5).

Om patienten har prostatahypertrofi kan plötslig diures orsaka urinretention.

Symtomatisk hypotoni som leder till yrsel, svimning eller medvetlöshet kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, särskilt hos äldre, hos patienter som får andra läkemedel som kan orsaka hypotoni, och hos patienter med andra medicinska tillstånd eller tillstånd som kan utgöra en risk för hypotoni.

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

Hartser (kolestyramin och kolestipol) förhindrar praktiskt taget absorptionen av furosemid, därför bör de tas vid olika tidpunkter, furosemid först och harts 4–6 timmar senare. Samtidig administrering med föda minskar absorptionen av furosemid med ungefär en tredjedel.

Probenecid och, i mindre utsträckning, indometacin minskar utsöndringen av furosemid till tubuli, fördröjer elimineringen av furosemid och minskar dess diuretiska effekt.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) som prostaglandinsynteshämmare kan minska furosemidens diuretiska och natriuretiska effekt. Furosemidinducerad prostaglandinmedierad vasodilatation av kapacitansvenerna kan också försämrats av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Rökning minskar den diuretiska effekten av furosemid.

Fenytoin minskar den diuretiska effekten av furosemid 30–50 %.

Samtidig administrering av furosemid och aminoglykosidantibiotika kan öka de ototoxiska och nefrotoxiska effekterna hos båda preparaten. Allvarlig hyponatremi har rapporterats i samband med furosemid och karbamazepin. Furosemid ökar cefalosporinernas nefrotoxicitet. Furosemid ökar halterna av teofyllin i plasma.

Furosemid kan minska elimineringen av litium. Effekten är dock mindre än för tiaziddiuretika. Övervakning av serumlitiumnivåerna rekommenderas om furosemid används, eller sätts ut.

Furosemid ökar effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel, och minskar effekten av blodtryckshöjande läkemedel. Hänsyn bör särskilt tas till detta vid administrering av furosemid tillsammans med tiazid eller osmotiska diuretika (oförutsägbar ökning av diures och elektrolytstörningar) och angiotensinreceptorantagonister (ACE). En plötslig minskning av den reninförstärkande effekten hos furosemid kan exponera patienter för hypotoni).

Hypokalemi orsakad av furosemid kan exponera för digitalisförgiftning med tillhörande arytmier, liksom för arytmier orsakade av sotalol. Effekten av kompetitiva muskelavslappande medel kan förstärkas i samband med hypokalemi. Hypokalemi kan också minska den hypoglykemiska effekten av läkemedel som används för att behandla diabetes. Hypokalemi orsakad av furosemid kan förstärkas av kortikosteroider, glycyrrhizin som finns i lakrits och amfotericin B.

Warfarin och klofibrat konkurrerar med furosemid om samma bindningsställe till albumin i serum. Det kan ha klinisk betydelse vid behandling av patienter med låga proteinnivåer (till exempel patienter med nefros). Furosemid förändrar inte farmakokinetiken för warfarin betydligt. Kraftig diures orsakad av furosemid, med tillhörande uttorkning av patienten kan dock minska den antitrombotiska effekten av warfarin.

Furosemid kan störa mätningen av vissa glukosvärden i urinen med urinremsa.

#### 4.6 Graviditet och amning

Preparatet bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt, och då endast under en kort tidsperiod.

Furosemid passerar genom placenta och utsätter fostret för hyperkalciuri, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreoidism. Stängning av Botalliska gången efter förlossning kan förhindras. Furosemid kan minska blodflödet till placenta genom att minska blodvolymen hos modern.

Furosemid utsöndras i bröstmjolk och kan också minska mjölkproduktionen. Preparatet bör inte användas under amning.

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

Det tillfälliga blodtrycksfallet i början av behandlingen kan orsaka yrsel eller svindel, och ifall sådant uppkommer bör man inte framföra fordon eller använda maskiner. För övrigt har furosemid ingen känd inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar av furosemid har oftast samband med dess farmakologiska effekt, som oftare uppkommer vid höga doser. De vanligaste är milda vätske- och elektrolytbalanser.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga:	≥1/10
Vanliga:	≥1/100 och <1/10
Mindre vanliga:	≥1/1000 och <1/100
Sällsynta:	≥1/10 000 och <1/1000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000 inklusive enstaka rapporter
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Blodet och	Mindre	trombocytopeni
------------	--------	----------------

lymfsystemet	vanliga	
	Sällsynta	leukopeni, anemi
	Mycket sällsynta	agranulocytos, eosinofili
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Endokrina systemet	Mindre vanliga	hypertermi hos patienter under 1 år med kronisk hjärtsvikt
	Mycket sällsynta	hyperparatyreoidism hos spädbarn i samband med långtidsbehandling
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	hypokalemi, hypomagnesemi, reversibel hyperurikemi
	Vanliga	hypermagnesemi, förhöjt LDL-kolesterol och triglycerider
	Mindre vanliga	hyperglykemi och nedsatt glukostolerans (i samband med hypokalemi)
	Sällsynta	hypokalcemi, förvärrad kongestiv hjärtsvikt efter avslutad behandling
	Mycket sällsynta	förvärrad porfyri, tiaminbrist
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	parestesi, yrsel, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	yrsel, svimning och medvetslöshet (beroende på symtomatisk hypotoni)
Ögon	Sällsynta	synstörningar, xantopsi
Öron och balansorgan	Vanliga	hörselnedsättning
	Mindre vanliga	ototoxicitet (tinnitus, svindel), hörselnedsättning (ibland irreversibel)
Hjärta	Mindre vanliga	ortostatisk hypotoni och synkope beroende på uttorkning
	Sällsynta	minskad vänsterkammarmfunktion vid hjärtsvikt (i samband med sänkt fyllningstryck), bradykardi, supraventrikulär takykardi
	Mycket sällsynta	störning av Botalliska gångens stängning hos prematura spädbarn
Blodkärl	Mycket sällsynta	ischemiska komplikationer (som hör ihop med hjärtats minskade minutvolym)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	illamående, kräkningar, diarré (vid höga doser och i samband med uremi)
	Sällsynta	illamående, kräkningar, diarré (vid låga doser)
	Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Vanliga	hepatisk encefalopati i samband med levercirros
	Mycket sällsynta	gulfärgning, levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda, urtikaria, purpura, ljuskänslighet
	Mindre vanliga	exfoliativ dermatit, nekrotiserande angit, erythema multiforme
	Sällsynta	bullös pemfigoid
	Ingen känd frekvens	akut allmänt spridd exantematisk pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga:	reversibel nefrokalcinos hos fullgångna spädbarn med kongestiv hjärtsvikt
	Mindre vanliga	akut urinretention hos äldre patienter med prostatahypertrofi
	Sällsynta	Proteinuri

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser leder till ökad diures, natriures, hypovolemi och hypotoni (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). Aktivt kol ges upprepade gånger. Andra möjliga åtgärder: korrigerig av vätskebalansen och elektrolytbrist, övervakning av metaboliska funktioner. Om en patient har svårt att urinera, bör urinering upprätthållas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, sulfonamider

ATC-kod: C03CA01

Furosemid tillhör de så kallade loopdiuretika och dess verkningsområde är den stigande tjockväggiga delen av Henles slynga. Furosemid binds reversibelt till  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -symporternas kloridjonsbindande locus, som finns på tubuluscellernas luminala cellmembran. Normalt överför denna symport, med hjälp av en koncentrationsgradient, natrium och klorid från tubulus till tubuluscellen (när den basolaterala  $\text{Na/K-ATP}$ -asen aktivt överför natrium och klorid från tubuluscellen till blodomloppet). Om symportens funktion hämmas, följer natriures, med tillhörande kaliures och försvagad reabsorption av kalcium och magnesium. Urinens surhetsgrad ökar, när avskiljning av jonen  $\text{H}^+$  ökar. Njurarnas förmåga att koncentrera urinen minskar, när hypertonin i märgen minskar. Akut utsöndring av urinsyra ökar, men efter längre tids användning börjar urinsyran retentionera. En del av effekten hos furosemid förklaras med kolsyraanhydrasen i proximala tubuli, som ökar utsöndringen av  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+$  och  $\text{K}^+$ . Även om natriumkoncentrationen i distala tubuli ökar, känner *macula densa* inte av detta, beroende på inverkan av furosemid, varefter den tubuloglomerulära återkopplingen avbryts, och den glomerulära filtreringen bevaras som tidigare. Furosemid förstärker effekterna av renin och aldosteron, och utvidgar kroppens hålvener genom den prostaglandinmedierade mekanismen. Det viktigaste för effekten av furosemid är att den kommer in i tubulus, snarare än halterna i plasma. På grund av den täta proteinbindningen tränger det normalt in ganska lite furosemid i det glomerulära filtratet. Istället utsöndras furosemid aktivt i proximala tubulus genom en ospecifik pumpmekanism för överföring av organisk syra. Denna överföring förhindras av till exempel probenecid. Samtidig användning av prostaglandinsynteshämmare kan resultera i diuretikaresistens. Vid njurinsufficiens är intaget av furosemid i tubulus och dess effekt reducerad. Vid nefrotiskt syndrom ökar proteinet, vilket binder furosemid i tubulus och minskar responsen. Vid nedsatt leverfunktion kan den natriuretiska effekten av furosemid vara nedsatt, medan den kaliuretiska effekten behålls. Furosemid orsakar mindre kaliumförlust än tiazidföreningar, och dessutom är natrium- kaliumförhållandet i urinen högre med furosemid än med tiazider. Resistens kan förekomma i svåra fall av ödem. Om spironolakton och furosemid kombineras, kan diuresen öka.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av furosemid är individuell och påverkas av flera faktorer, till exempel samtidigt födointag (fördröjer och minskar eventuellt absorptionen) och patientens sjukdomar (okompenserad

hjärtsvikt och ödem minskar absorptionen). Effekten är snabb och individuell, varierar mellan 4–8 timmar. Biotillgängligheten vid oralt intag varierar mellan 25–80 %. Det finns dock inget direkt samband mellan den mängd läkemedel som absorberas och diuresen. Furosemid absorberas bäst i en sur miljö, alltså från magen, och långsammare från tunntarmen. Enterohepatisk recirkulation har observerats. Första passage-metabolismen sker främst i mag-tarmväggen, i levern endast ungefär 10 %. Detta anses vara orsaken till den varierande absorptionen. Furosemid binds starkt till proteinerna i plasma, huvudsakligen albumin, vars fria andel varierar mellan 1–4 %. Sulfonamider kan tränga undan furosemid från dess proteinbinding, men det är inte kliniskt relevant. Distributionsvolymen är ungefär 0,1–0,2 l/kg. Furosemid metaboliseras mest uppenbart genom glukuronidering och 10–20 % utsöndras i urin och feces som farmakologiskt inaktivt furosemidglukuronat. En mycket liten fraktion kan metaboliseras till saluamin. Majoriteten av furosemid utsöndras dock oförändrat i urinen i proximal tubulus via den aktiva transportern. Elimineringens halveringstid är ½–2 timmar. Vid nedsatt njurfunktion är den kraftigt förlängd. Nedsatt leverfunktion har ingen betydande inverkan på elimineringen. Hos äldre är elimineringen av furosemid beroende av njurfunktionen, och går oftast långsammare.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den akuta och kroniska toxiciteten hos furosemid beror på att substansen orsakar vätske-, syra- och elektrolytbalanser. Furosemid är ingen karcinogen, mutagen eller teratogen förening.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, povidon, talk, mikrokristallin cellulosa, potatisstärkelse.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 tabletter. Förpackning: polyetenburk.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

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

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

7989

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

17.9.1980 / 25.1.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.06.2023