

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄ

Yksi ampulli sisältää 20 mg furosemidiä.

1 ml liuosta sisältää 10 mg furosemidiä.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää noin 3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön ja hiukkaseton neste, jonka pH on 8,0–9,3 ja osmolaliteetti 250–400 mOsmol.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Furosemide Basi on käyttöaiheista, kun riittävää diureesia ei saavuteta oraalisella furosemidihoidolla tai kun oraalinen käyttö ei ole mahdollista:

- sydämen tai maksan häiriöihin liittyvät edeemat ja/tai askites
- munuaisten häiriöihin liittyvät edeemat
- keuhkopöhö (esim. akuutissa sydämen vajaatoiminnassa)
- hypertensiivinen kriisi (muiden terapeuttisten toimenpiteiden lisäksi).

Furosemide Basi on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon. Tätä lääkettä voidaan käyttää imeväisillä ja alle 15-vuotiailla lapsilla vain poikkeustilanteissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos on määritettävä yksilöllisesti pääasiassa hoidon onnistumisen mukaisesti. Pienintä annosta, jolla saavutetaan haluttu vaikutus, on aina käytettävä.

Annostus

Aikuiset

Sydämen tai maksan häiriöihin liittyvät edeemat ja/tai askites

Aloituseros 2–4 ml (vastaa 20–40 mg furosemidiä) laskimoon. Jos ödeeman mobilisaatio on vaikeaa, annos voidaan toistaa soveltuvin aikaväleihin, kunnes diureesi saavutetaan.

Munuaisten häiriöihin liittyvät edeemat

Aloituseros 2–4 ml (vastaa 20–40 mg furosemidiä) laskimoon. Jos ödeeman mobilisaatio on vaikeaa, annos voidaan toistaa soveltuvin aikaväleihin, kunnes diureesi saavutetaan.

Nefroottisessa oireyhtymässä annos on määritettävä varoen haittavaikutusten lisääntymisriskin vuoksi.

Keuhkopöhö (esim. akuutissa sydämen vajaatoiminnassa)

Käytä yhdessä muiden terapeuttisten toimenpiteiden kanssa. Aloitusannos 2–4 ml (vastaa 20–40 mg furosemidiä) laskimoon.

Jos diureesi ei silti lisääny, toista tarvittaessa 30–60 minuutin kuluttua kaksinkertaisella annoksella.

Hypertensiivinen kriisi

Annos on 2–4 ml (vastaa 20–40 mg furosemidiä) yhdessä muiden terapeuttisten toimenpiteiden kanssa.

Aikuisilla furosemidin vuorokausiannos saa olla enintään 1 500 mg.

Iäkkäät

Suosittelun aloitusannos on 20 mg vuorokaudessa, ja sitä suurennetaan asteittain, kunnes haluttu vaste saavutetaan.

Pediatriset potilaat

Furosemidin parenteraalista antoa imeväisille ja alle 15-vuotiaille lapsille käytetään vain poikkeuksellisissa vaaratilanteissa. Keskimääräinen vuorokausiannos on 0,5 mg furosemidiä painokiloa kohti. Poikkeustilanteissa enintään 1 mg furosemidiä painokiloa kohti voidaan antaa laskimoon.

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Furosemide Basi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos annetaan pääasiallisesti laskimoon. Poikkeustapauksissa Furosemide Basi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos voidaan antaa lihakseen, jos oraalinen tai laskimonsisäinen käyttö ei ole mahdollista, mutta valmistetta ei saa antaa lihakseen akuuteissa tilanteissa (esim. keuhkopöhössä) eikä suurina annoksina.

Furosemidin parenteraalinen antotapa on käyttöaiheista vain tapauksissa, joissa oraalinen antotapa ei ole mahdollista tai tehokasta (esim. potilailla, joilla suoliston absorptio on heikkoa) tai nopeaa vaikutusta tarvitaan.

Jotta voidaan saavuttaa optimaalinen tehokkuus ja ehkäistä vastasäätelyä, jatkuva furosemidi-infuusio on suositeltavaa toistuvien injektioiden sijaan.

Furosemidin parenteraalinen käyttö on hoidon salliessa vaihdettava oraaliseksi.

Laskimonsisäisessä käytössä Furosemide Basi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos on injektoitava hitaasti. Injektionopeutta 0,4 ml injektio-/infuusionestettä, liuos, (vastaa 4 mg furosemidiä) minuutissa ei saa ylittää. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiini > 5 mg/dl), injektionopeutta 0,25 ml liuosta minuutissa ei saa ylittää (vastaa 2,5 mg furosemidiä minuutissa).

Jos annos on nostettava 25 ml:aan (vastaa 250 mg furosemidiä), annos on annettava ruiskupumpulla. Liuos voidaan tarvittaessa laimentaa.

Furosemide Basi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei saa antaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa ruiskussa.

On varmistettava, että käytettävän liuoksen pH on heikosti emäksisen ja neutraalin alueen välillä (pH ei saa olla alle 7). Happoliuoksia ei saa käyttää, koska vaikuttava aine voi saostua.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Käytön kesto

Käytön kesto riippuu sairauden luonteesta ja vakavuudesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalla aineella tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys sulfonamideille (mahdollinen furosemidin ristiallergia).
- Munuaisten vajaatoiminta ja anuria, joka ei reagoi furosemidihoitoon.
- Hepaattiseen enkefalopatiaan liittyvä kooma ja hepaattinen prekooma.
- Vakava hypokalemia (ks. kohta 4.8).
- Vakava hyponatremia.
- Hypovolemia tai nestehukka.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Erityisen huolellista seurantaan tarvitaan seuraavissa tapauksissa:

- hypotensio;
- manifestoitunut tai piilevä diabetes mellitus (edellyttää säännöllistä glykeemistä seurantaan);
- kihti (seerumin virtsahapon jatkuva seuranta);
- virtsatietukos (esim. eturauhasen liikakasvu, hydronefroosi ja virtsanjohtimen ahtauma);
- hypoproteinemiamin esim. nefroottisessa oireyhtymässä (annoksen huolellinen titraus);
- hepatorenaalinen oireyhtymä (nopeasti etenevä munuaisten vajaatoiminta ja vakava hepaattinen sairaus, esim. maksakirroosi);
- potilaat, joilla on erityisesti ei-toivotun vakavan hypotensiivisen kohtauksen riski, esim. potilaat, joilla on serebrovaskulaarinen iskemia tai sepelvaltimotauti;
- keskukset (nefrokalsinoosin/nefrolitiaasin kehittymisriski; munuaisten toiminnan seuraaminen ja munuaisten ultraäänitutkimus).

Furosemidihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä oireista hypotensiota, johon liittyy huimausta, pyörtymistä tai tajunnanmenetystä. Tämä koskee erityisesti iäkkäitä potilaita, samanaikaisesti muita hypotensiota aiheuttavia lääkevalmisteita käyttäviä potilaita ja potilaita, joiden sairauksiin liittyy hypotensioriski.

Potilailla, joilla on virtsaushäiriöitä (esim. eturauhasen liikakasvussa), furosemidiä voidaan käyttää vain, jos virtsan vapaa virtaus varmistetaan, koska äkillinen diureesi voi aiheuttaa virtsaumpea ja virtsarakon laajentumista.

Furosemidi lisää natriumin ja kloridin ja siten myös veden erittymistä. Myös muiden elektrolyyttien (varsinkin kaliumin, kalsiumin ja magnesiumin) erittyminen lisääntyy. Seerumin elektrolyyttien säännöllinen seuranta on käyttöaiheista, koska elektrolyyttien lisääntyneen erittymisen vuoksi Furosemide Basi 10 mg/ml Injektio-/infusioneste, liuos -valmisteen käytön aikana esiintyy usein neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Seerumin elektrolyyttejä (varsinkin kaliumia, natriumia ja kalsiumia), bikarbonaattia, kreatiniinia, ureaa ja virtsahappoa sekä verensokeria on seurattava säännöllisesti varsinkin Furosemide Basi 10 mg/ml Injektio-/infusioneste, liuos -valmisteen pitkäaikaisen käytön aikana.

Potilaita, joilla on korkea elektrolyyttihäiriöiden kehittymisen tai vakavan nestehukan riski (esim. oksentelun, ripulin tai voimakkaan hikoilun vuoksi), on seurattava erityisen tarkasti. Hypovolemia tai nestehukka, merkittävät elektrolyyttihäiriöt tai happo-emästasapainon häiriöt on korjattava. Tämä voi edellyttää furosemidihoidon välikaista keskeyttämistä.

Perussairaudet (esim. maksakirroosi tai sydämen vajaatoiminta), samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) ja ruokavalio vaikuttavat elektrolyyttihäiriöiden mahdolliseen kehittymiseen.

Lisääntyneen virtsanerityksen aiheuttama laihtuminen saa olla enintään 1 kg vuorokaudessa virtsanerityksen asteesta riippumatta.

Nefroottisessa oireyhtymässä annos on määritettävä varoen haittavaikutusten lisääntymisriskin vuoksi.

Samanaikainen käyttö risperidonin kanssa:

Plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin risperidonin käyttöä iäkkäillä dementiapotilailla, havaittiin suurempi kuolleisuusaste potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti furosemidillä ja risperidonilla (7,3 %; keskimääräinen ikä 89 vuotta ja iän vaihteluväli 75–97 vuotta), verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain risperidonia (3,1 %; keskimääräinen ikä 84 vuotta ja iän vaihteluväli 70–96 vuotta) tai vain furosemidiä (4,1 %; keskimääräinen ikä 80 vuotta ja iän vaihteluväli 67–90 vuotta). Risperidonin samanaikaiseen käyttöön muiden diureettien (lähinnä matalan annoksen tiatsididiureettien) kanssa ei havaittu liittyvän samankaltaisia vaikutuksia.

Tulosta ei voitu selittää patofysiologisella mekanismilla, eikä kuolinsyyllä voitu määrittää johdonmukaista kaavaa. Tällaisissa käyttötilanteissa tulee kuitenkin olla varovainen, ja tämän yhdistelmän tai muiden voimakkaiden diureettien samanaikaisen hoidon riskejä ja hyötyjä on arvioitava ennen käyttöpäätöstä. Kuolleisuusasteen lisääntymistä ei havaittu potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti risperidonilla ja muilla diureeteilla. Hoidosta riippumatta nestehukka oli yleinen kuolleisuuden riskitekijä, joten sitä on vältettävä iäkkäillä dementiapotilailla (ks. kohta 4.3).

Systeemisen lupus erythematosuksen pahentuminen tai aktivoituminen on mahdollista.

Pediatriset potilaat

Keskosilla, joilla on hengitysvaikeusoireyhtymä, diureettinen hoito furosemidillä ensimmäisten elinvuokkojen aikana voi lisätä avoimen valtimotiehyen riskiä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Glukokortikoidit, karbenoksoloni, laksatiivit ja lakritsi

Furosemidin ja glukokortikoidien, karbenoksolonin tai laksatiivien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa lisääntynyttä kaliumhäviötä ja hypokalemian kehittymisriskin.

Tältä kannalta suuret määrät lakritsia toimivat karbenoksolonin tavoin.

Ei-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet (NSAID) ja suuriannoksiset salisylaattit

NSAID-lääkkeet (esim. indometasiini ja asetyyliisalisyylihappo) voivat heikentää furosemidin vaikutusta. Potilailla, joille kehittyy hypovolemia furosemidihoidon aikana tai joilla on nestehukka, NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Suuriannoksisien salisylaattien toksisuus voi voimistua, jos niitä käytetään samanaikaisesti furosemidin kanssa.

Lääkevalmisteet, joilla on merkittävää tubulaarista sekreetiota

Probenesidi, metotreksaatti ja muut lääkevalmisteet, joilla on furosemidin tavoin merkittävää tubulaarista sekreetiota, voivat heikentää furosemidin vaikutusta.

Sitä vastoin furosemidi voi vähentää probenesidin ja metotreksaatin poistumista munuaisten kautta.

Suuriannoksessa hoidossa (varsinkin, jos sekä furosemidin että toisen lääkevalmisteiden annokset ovat suuria) tämä voi aiheuttaa kohonneita seerumin tasoja ja korkeamman furosemidin tai samanaikaisen lääkityksen haittavaikutusten riskin.

Fenytoiini

Furosemidin vaikutuksen heikentymistä on havaittu fenytoiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Sydänglykosidit ja lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä

Jos sydänglykosideja käytetään samanaikaisesti furosemidin kanssa, on muistettava, että sydänlihaksen herkkyys sydänglykosideille lisääntyy, jos furosemidihoidon aikana kehittyy hypokalemia ja/tai hypomagnesemia.

Kammioarytmian (mukaan lukien torsade de pointes) riski on suurempi, jos furosemidiä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa pitkä QT -oireyhtymää

(esim. terfenadiini ja jotkin luokkien I ja III rytmihäiriölääkkeet), sekä elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä.

Nefrotoksiset lääkevalmisteet

Furosemiidi voi voimistaa nefrotoksisten lääkevalmisteiden (esim. antibioottien, kuten aminoglykosidien, kefalosporiinien ja polymyksiinien) haittavaikutuksia.

Munuaisten toiminta voi heikentyä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti furosemidillä ja tiettyjen kefalosporiinien suurilla annoksilla.

Jos diureesi pyritään saavuttamaan furosemidillä sisplatiinihoidon aikana, furosemiidiä voidaan antaa vain pieninä annoksina (esim. 40 mg potilaille, joilla munuaisten toiminta on normaalia) ja jos nestetasapaino on positiivinen. Muuten sisplatiinin nefrotoksisuus voi voimistua.

Ototoksiset lääkevalmisteet

Aminoglykosidien (esim. kanamysiinin, gentamysiinin ja tobramysiinin) ja muiden ototoksisten lääkevalmisteiden ototoksisuus voi lisääntyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti furosemidin kanssa. Mahdolliset kuulohäiriöt voivat olla peruuttamattomia. Siksi furosemidin samanaikaista käyttöä edellä mainittujen lääkevalmisteiden kanssa on vältettävä.

Kuulovaurion mahdollisuus on huomioitava, jos sisplatiinia ja furosemiidiä käytetään samanaikaisesti.

Litium

Furosemidin ja litiumin samanaikainen käyttö voimistaa litiumin sydän- ja neurotoksisia vaikutuksia, koska litiumin eritysvähennee. Siksi plasman litiumtason huolellista seuranta suositellaan potilaille, joita hoidetaan tällä yhdistelmällä.

Muut antihypertensiiviset lääkevalmisteet

Jos muita antihypertensiivisiä valmisteita, diureetteja tai mahdollisesti hypotensiota aiheuttavia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti furosemidin kanssa, verenpaineen suhteellisen merkittävää laskua voidaan odottaa.

ACE:n estäjät tai angiotensiini II -reseptorin antagonistit

Vakavia hypotensiivisiä kohtauksia tai jopa shokkia tai munuaisten toiminnan heikentymistä (akuutti munuaisten vajaatoiminta yksittäistapauksissa) on havaittu varsinkin, kun ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin antagonistia on annettu ensimmäistä kertaa tai ensimmäistä kertaa suuremmalla annoksella. Jos mahdollista, furosemidihoito on keskeytettävä väliaikaisesti tai annosta tulee vähentää vähintään kolmen vuorokauden ajaksi ennen ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin antagonistin hoidon aloitusta tai annoksen suurentamista.

Teofylliini ja kuraretyypiset lihasrelaksantit

Furosemiidi voi voimistaa teofylliinin ja kuraretyypisten lihasrelaksanttien vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Furosemidin samanaikainen käyttö voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutusta.

Sympatomimeetit

Hypertensiivisten sympatomimeettien (esim. epinefriinin ja norepinefriinin) vaikutus voi heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti furosemidin kanssa.

Risperidoni

Varovaisuutta suositellaan potilaille, joita hoidetaan risperidonilla, ja risperidonin yhdistämisen tai samanaikaisen hoidon furosemidin tai muiden voimakkaiden diureettien kanssa riskit ja hyödyt tulisi punnita ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4 koskien lisääntynyttä kuolleisuutta dementiaa sairastavilla iäkkäillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti risperidonia).

Levotyroksiini

Suuret furosemidiannokset voivat estää kilpirauhashormonien sitoutumista kuljetusproteiineihin. Tämän vuoksi vapaiden kilpirauhashormonien ohimenevä lisääntyminen on mahdollista alkuvaiheessa, minkä jälkeen kilpirauhashormonien kokonaistasot laskevat. Kilpirauhashormonitasoja on seurattava.

Muut yhteisvaikutukset

Siklosporiini A:n ja furosemidin samanaikaiseen käyttöön liittyy kohonnut kihtiartriitin riski furosemidin aiheuttaman hyperurikemian ja siklosporiinin aiheuttaman virtsahapon heikentyneen erittymisen vuoksi.

Potilailla, joilla on korkea munuaisvaurion riski varjoaineen käytön vuoksi, munuaisten toiminnan heikentymistä havaittiin useammin, kun furosemidihoitoa käytettiin varjoainetutkimuksen jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain laskimonsisäistä nesteytystä ennen varjoainetutkimusta.

Yksittäistapauksissa furosemidin anto laskimoon 24 tunnin sisällä kloraalihydraatin käytöstä voi aiheuttaa kuumuuden tunnetta, hikoilua, levottomuutta, pahoinvointia, hypertensiota ja takykardiaa. Furosemidin ja kloraalihydraatin samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Furosemidiä saa käyttää raskauden aikana vain lyhytaikaisesti ja vasta, kun sen käyttöaiheisuus on arvioitu huolellisesti, koska furosemidi läpäisee istukan.

Diureetit eivät sovellu hypertension ja edemien rutiinihoitoon raskauden aikana, koska ne heikentävät istukan perfuusiota ja täten kohdunsisäistä kasvua.

Jos furosemidin käyttö on välttämätöntä raskaana olevilla naisilla, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa, elektrolyyttejä, hematokriittiä ja sikiön kasvua on seurattava tarkasti. Furosemidin aiheuttamasta bilirubiinin syrjäytymisestä albumiinin sidoskohdista ja tästä johtuvasta hyperbilirubinaemian esiintyvyyden lisäämästä kernikterusriskistä on keskusteltu.

Furosemidi läpäisee istukan ja saavuttaa äidin 100-prosenttiset seerumipitoisuudet napanuoraveressä. Ihmisillä ei ole tähän mennessä raportoitu epämuodostumia, jotka voisivat liittyä furosemidialtistukseen. Kokemusta on kuitenkin vain rajoitetusti, joten ratkaisevaa arviointia mahdollista haittavaikutuksista alkiole/sikiölle ei voida tehdä. Sikiön virtsantuotantoa voidaan stimuloida *in utero*. Urolitiaasia on havaittu, kun keskosten hoitoon on käytetty furosemidiä.

Imetys

Furosemidi erittyy ihmismaitoon ja estää laktaatiota. Siksi imettäviä naisia ei saa hoitaa furosemidillä. Tarvittaessa imetys on keskeytettävä (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikka tätä lääkevalmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, se voi vaikuttaa reaktiokykyyn niin, että valmisteella on haitallinen vaikutus ajokykyyn, koneidenkäyttökykyyn ja vaarallisten tehtävien suorittamiseen. Tämä koskee erityisesti hoidon aloitusta, annoksen suurentamista, lääkevalmisteiden vaihtoa ja käyttöä alkoholin yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyyttä kuvataan seuraavilla luokituksilla:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$).

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutuksen esiintyvyyshuokituksiset perustuvat kirjallisuustietoihin ja tutkimuksiin, joissa yhteensä 1 387 potilaista hoidettiin erilaisilla furosemidiannoksilla eri käyttöaiheissa.

Veri ja imukudos

Yleinen: hemokonsentraatio (jos diureesi on merkittävää).

Melko harvinainen: trombosytopenia.

Harvinainen: eosinofilia ja leukopenia.

Hyvin harvinainen: hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia ja agranulosytoosi.

Agranulosytoosin oireita voivat olla kuume, johon liittyy vilunväristyksiä, limakalvojen muutokset ja kurkkukipu.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: ihon ja limakalvojen allergiset reaktiot (ks. kohta ”Iho ja ihonalainen kudus”).

Harvinainen: vakavat anafylaktiset ja anafylaktoidit reaktiot, kuten anafylaktinen shokki (ks. kohta 4.9 hoitoa varten). Shokin alkuvaiheen oireita voivat olla ihoreaktiot, kuten punoitus tai nokkosihottuma, levottomuus, päänsärky, hikoilu, pahoinvointi ja syanoosi.

Tuntematon: systeemisen lupus erythematosuksen paheneminen tai aktivoituminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus (ks. kohta 4.4)

Hyvin yleinen: elektrolyyttihäiriöt (mukaan lukien oireiset), nestehukka ja hypovolemia (varsinkin iäkkäillä potilailla) ja veren triglyseridien lisääntyminen.

Yleinen: hyponatremia ja hypokloremia (varsinkin natriumkloridin saannin ollessa rajoitettua), hypokalemia (varsinkin kaliumin saannin samanaikaisen vähentymisen ja/tai esim. oksentelun tai kroonisen ripulin aiheuttaman lisääntyneen kaliumhäviön yhteydessä), veren kolesterolin nousu, veren virtsahapon nousu ja kihtikohtaus.

Melko harvinainen: vähentynyt glukoositoleranssi ja hyperglykemia. Potilailla, joilla on manifestoitunut diabetes mellitus, tämä voi heikentää metabolista tilaa. Piilevä diabetes mellitus voi manifestoitua (ks. kohta 4.4).

Tuntematon: hypokalsemia, hypomagnesemia, metabolinen asidoosi, pseudo-Bartter-oireyhtymä (liittyy furosemidin väärinkäyttöön ja/tai pitkäaikaiseen käyttöön).

Hyponatremian yleisesti havaittuja oireita ovat apatia, pohjekrampit, anoreksia, astenia, uneliaisuus, oksentelu ja sekavuus.

Hypokalemia voi ilmetä neuromuskulaarisina (lihassheikkous, parestesia ja pareesi), intestinaalisina (oksentelu, ummetus ja meteorismi), renaalisina (polyuria ja polydipsia) ja sydänoireina (impulssinmuodostus- ja johtumishäiriöt). Vakavat kaliumhäviöt voivat aiheuttaa paralyyttisen ileuksen, tajunnantilan heikentymisen tai jopa kooman.

Hypokalsemia voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tetaniaa.

Harvinaisissa tapauksissa hypomagnesemian on havaittu aiheuttavan tetaniaa tai sydämen rytmihäiriöitä.

Hermosto

Yleinen: hepaattinen enkefalopatia potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

Harvinainen: parestesiat.

Tuntematon: huimaus, pyörtyminen, tajunnanmenetys ja päänsärky.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: kuulohäiriöt, jotka ovat usein väliaikaisia, varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai hypoproteinemiamia (esim. nefroottisessa oireyhtymässä) ja/tai jos injektiot annetaan laskimoon liian nopeasti. Kuurous (joskus pysyvä).

Harvinainen: tinnitus.

Verisuonisto

Hyvin yleinen (laskimonsisäisellä infuusioilla): hypotensio, mukaan lukien ortostaattinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Harvinainen: vaskuliitti.

Tuntematon: tromboosi (varsinkin iäkkäillä potilailla).

Jos diureesi on liiallista, verenkiertohäiriöt (mukaan lukien verenkierron romahtaminen) ovat mahdollisia varsinkin iäkkäillä ja lapsipotilailla. Ne ilmenevät pääasiassa päänsärkynä, huimauksena, näköhäiriönä, suun kuivutena ja janon tunteena, hypotensiona ja ortostaattisena dysregulaationa.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: pahoinvointi.

Harvinainen: oksentelu ja ripuli.

Hyvin harvinainen: akuutti haimatulehdus.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: intrahepaattinen kolestaasi ja transaminaasien lisääntyminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: kutina, nokkosihottuma, ihottuma, rakkulaihottuma, monimuotoinen punavihoittuma, pemfigoidi, eksfoliatiivinen dermatiitti, purpura ja valoherkkyys.

Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ja lichenooidit reaktiot.

Luusto, lihakset ja sidekudokset

Tuntematon: raskaudenmyrkytyksiä on raportoitu yleensä vakavan hypokalemian yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen: veren kreatiniinin lisääntyminen.

Yleinen: virtsan tilavuuden kasvu.

Harvinainen: tubulointerstiaalinen nefriitti.

Tuntematon: virtsan natriumin lisääntyminen, virtsan kloridin lisääntyminen, veren urean lisääntyminen, virtsatietukoksen oireet (esim. potilailla, joilla on eturauhasen liikakasvu, hydronefroosi tai virtsanjohtimen ahtauma) ja jopa virtsaumpi, johon liittyy sekundaarisia komplikaatioita (ks. kohta 4.4), nefrokalsinoosi ja/tai nefrolitiaasi keskosilla (ks. kohta 4.4) ja munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Tuntematon: avoimen valtimotiehyen suurentunut riski, kun keskosia hoidetaan furosemidillä ensimmäisen elinviikkojen aikana.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: kuume.

Tuntematon: paikalliset reaktiot, kuten kipu, lihakseen annetun injektion jälkeen.

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

a) Yliannostuksen oireet

Akuutin tai kroonisen yliannostuksen kliininen kuva riippuu neste- ja elektrolyyttihäviön tasosta. Yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota, ortostaattista dysregulaatiota, elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hyponatemia ja hypokloraemia) tai alkaloosia.

Vakavammissa nestevajaustapauksissa voi esiintyä merkittävää hypovolemiaa, nestehukkaa, verenkierron romahtamista ja hemokonsentraatiota tromboottisella tendenssillä. Jos neste- ja

elektrolyyttihäviöt ovat nopeita, sekavuustilaa voi esiintyä. Harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen shokki (oireet: hikoilu, pahoinvointi, syanoosi, vakava hypotensiivinen kohtaus, tajunnantilan heikentyminen tai jopa kooma) on mahdollista.

b) Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksissa

Jos yliannostuksen tai hypovolemian oireita (hypotensio tai ortostaattinen dysregulaatio) havaitaan, Furosemide Basi 10 mg/ml Injektio-/infusioneste, liuos -valmisteen käyttö on keskeytettävä välittömästi.

Elintoimintojen lisäksi seuraavia on seurattava jatkuvasti ja mahdolliset poikkeamat on tarvittaessa korjattava: neste- ja elektrolyyttitasapaino, happo-emästasapaino, veren glukoosi ja virtsa-aineet.

Potilailla, joilla on virtsaushäiriötä (esim. eturauhasen liikakasvussa), virtsan vapaa virtaus on varmistettava, koska äkillinen diureesi voi aiheuttaa virtsaumpea ja virtsarakon laajentumista.

Hypovolemian hoito: tilavuuden korvaaminen.

Hypokalemian hoito: kaliumin korvaaminen.

Verenkierron romahtamisen hoito: shokkiasento ja tarvittaessa shokkihoito.

Anafylaktisen shokin hätätoimenpiteet

Ensimmäisten oireiden (esim. ihoreaktiot, kuten nokkosihottuma tai punoitus, levottomuus, päänsärky, hikoilu, pahoinvointi ja syanoosi) ilmaantuessa:

- Keskeytä injektio tai infuusio mutta säilytä laskimoyhteys.

- Tavallisten hätätoimenpiteiden lisäksi käytä Trendelenburgin asentoa ja varmista ilmanteiden avoimuus sekä hapen anto.

- Käytä tarvittaessa muita toimenpiteitä, kuten tehohoitotoimenpiteitä (epinefriinin anto, tilavuuden korvaaminen, glukokortikoidit jne.).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: loop-diureetit, sulfonamidit, ATC-koodi: C03CA01

Furosemidi on voimakas, lyhyt- ja nopeavaikutteinen loop-diureetti. Se estää $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -ionien reabsorptiota Henlen lingon nousevassa osassa estämällä näiden ionien kuljetusta. Täten natriumin fraktionaalinen erittyminen voi olla jopa 35 % glomerulusten suodattamasta natriumista. Kun natriumia erittyy enemmän, myös virtsaneritys lisääntyy ja K^+ -erittyminen kasvaa distaalisisä tubuluksissa osmoottisesti sitoutuneen veden toissijaisena vaikutuksena. Myös Ca^{2+} - ja Mg^{2+} -ionien poistuminen lisääntyy. Edellä mainittujen elektrolyyttien häviön lisäksi virtsahapon erittyminen voi vähentyä ja metaboliseen alkaloosiin mahdollisesti johtavia happo-emästasapainon häiriötä voi esiintyä.

Furosemidi keskeyttää tubuloglomerulaarisen palautemekanismin macula densassa, joten salureettisen aktiivisuuden vähentymistä ei ole.

Furosemidi aiheuttaa reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmän annosriippuvasen stimulaation.

Sydämen vajaatoiminnassa furosemidi aiheuttaa sydämen esikuormituksen akuutin vähentymisen kapasitanssivaiheen laajentumisen vuoksi. Prostaglandiinit ovat ilmeisesti välittäjinä tässä varhaisen vaiheen verisuonivaikutuksessa, ja se riippuu riittävästä munuaisten toiminnasta, reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta ja asianmukaisesta prostaglandiinien synteesistä.

Furosemidin hypotensiivinen vaikutus johtuu natriumkloridin lisääntyneestä erittymisestä ja verisuonten säleän lihaskudoksen vähentyneestä reagoinnista supistaviin ärsykkeisiin sekä veren tilavuuden pientymisestä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun furosemidiä annetaan laskimoon, vaikutuksen voidaan odottaa alkavan 2–15 minuutin kuluessa.

Jakautuminen

Furosemidin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 95 %. Munuaisten vajaatoiminnassa tämä voi vähentyä jopa 10 prosentilla. Suhteellinen jakautumistilavuus on 0,2 l/painokiloa kohti (vastasyntyneillä 0,8 l/painokiloa kohti).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Furosemidin hepaattinen metabolia on vain vähäistä (noin 10 %), ja se erittyy pääasiassa muuttumattomana. Eliminaatio tapahtuu munuaisten (kaksi kolmasosaa) sekä sapen ja ulosteen (yksi kolmasosa) kautta.

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia, eliminaation puoliintumisaika on noin yksi tunti. Se voi pidentyä jopa 24 tuntiin, jos potilaalla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti oraallinen toksisuus oli vähäistä kaikilla testatuilla lajeilla. Rotilla ja koirilla tehdyillä kroonisen toksisuuden tutkimuksissa havaittiin muutoksia munuaisissa (fibroosi ja munuaisten kalkkeutuminen).

Geneettisen toksikologian in vitro- ja in vivo -määrittelyissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä viitteitä furosemidin genotoksisuudesta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa ei havaittu viitteitä tuumorigeenisuudesta.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa suurten annosten antamisen jälkeen rotan sikiöillä havaittiin vähemmän erilaistuneita glomeruluksia ja luuston poikkeamia lapaluussa, olkaluussa ja kylkiluissa (hypokalemian vuoksi) sekä hydronefroosia hiiren ja kanin sikiöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Injektionesteitä, jotka ovat happamia tai lievästi happamia tai joiden puskurikapasiteetti on happoalueella, ei saa sekoittaa Furosemide Basi 10 mg/ml Injektio-/infusioneste, liuoksen kanssa. Tällaiset seokset siirtävät pH-tasot happoalueelle, ja heikosti liukeneva furosemidi saostuu kiteiseksi kerrostumaksi.

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

6.3 Kestoaika

5 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Käytön aikana fyysinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajan huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Muissa tapauksissa kestoika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kestoaika laimennuksen jälkeen:

Kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajan lämpötilassa 25 °C. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2 ml liuosta kullanuskeassa OPC-ampullissa (one-point-cut).

Pakkauskoot: 50 ampullia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Käytön jälkeen jäljelle jäänyt sisältö on hävitettävä.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos siinä havaitaan silmämääräisesti vahingoittumisen merkkejä (esim. hiukkasia tai värin muutosta).

Laimennukseen voidaan käyttää seuraavia:

- Natriumkloridi-injektioneste, liuos, 9 mg/ml (0,9 %).
- Ringerin liuos.
- Ringerin laktaattiliuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugali
Tel.: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 39807

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull innehåller 20 mg furosemid.

1 ml lösning innehåller 10 mg furosemid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller cirka 3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, fri från partiklar, med ett pH på 8,0–9,3 och en osmolalitet på 250–400 mOsmol.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Furosemide Basi indiceras när inte tillräcklig diures uppnås med oralt administrerad furosemid eller när oral behandling är utesluten:

- ödem och/eller ascites orsakat av hjärt- eller leversjukdomar
- ödem orsakat av njursjukdom
- lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)
- hypertensiv kris (som tillägg till annan behandling).

Furosemide Basi indiceras hos vuxna och ungdomar från 15 år. Detta läkemedel får enbart i undantagsfall användas hos spädbarn och barn under 15 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bör fastställas individuellt, huvudsakligen beroende på behandlingens framgång. Den lägsta dosen vid vilken önskad effekt uppnås ska alltid användas.

Dosering

Vuxna

Ödem och/eller ascites orsakat av hjärt- eller leversjukdomar

Initial dos 2–4 ml (motsvarande 20–40 mg furosemid) med intravenös administrering. För ödem som är svåra att mobilisera kan dosen upprepas med lämpliga intervall tills diuresen börjar.

Ödem orsakat av njursjukdom

Initial dos 2–4 ml (motsvarande 20–40 mg furosemid) med intravenös administrering. För ödem som är svåra att mobilisera kan dosen upprepas med lämpliga intervall tills diuresen börjar.

Vid nefrotiskt syndrom måste dosen bestämmas försiktigt på grund av risken för en ökning av biverkningarna.

Lungödem (t.ex. vid akut hjärtsvikt)

Använd tillsammans med andra terapeutiska åtgärder. Initial dos 2–4 ml (motsvarande 20–40 mg furosemid) med intravenös administrering.

Om det fortfarande inte finns någon ökning av diuresen, upprepa efter 30–60 minuter, om nödvändigt, vid två gånger dosen.

Hypertensiv kris

Dosen är 2–4 ml (motsvarande 20–40 mg furosemid) utöver andra terapeutiska åtgärder.

Hos vuxna får den maximala dagliga dosen på 1 500 mg inte överskridas.

Äldre

Den rekommenderade initiala dosen är 20 mg dagligen och ökar gradvis tills önskat svar uppnås.

Pediatrik population

Spädbarn och barn under 15 år ska ges furosemid parenteralt enbart i undantagsfall vid livshotande situationer. Den genomsnittliga dagliga dosen är 0,5 mg furosemid/kg kroppsvikt. I undantagsfall kan upp till 1 mg furosemid/kg kroppsvikt injiceras intravenöst.

Administreringssätt

Intravenöst eller intramuskulärt.

Som regel administreras Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning intravenöst. I undantagsfall, när varken oral eller intravenös administrering är möjlig, kan Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning administreras intramuskulärt, men inte i akuta situationer (t.ex. inte vid lungödem) och inte vid högre doser.

Parenteral administrering av furosemid är endast indicerat i fall där oral administrering inte är möjlig eller effektiv (t.ex. hos patienter med dålig tarmabsorption) eller när en snabb effekt krävs.

För att uppnå optimal effekt och undertrycka motreglering bör en kontinuerlig infusion av furosemid föredras framför upprepade injektioner.

Parenteral användning av furosemid, så snart som behandlingen tillåter, ska övergå till oral administrering.

Vid intravenös användning ska Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning injiceras långsamt. Injektionshastigheten på 0,4 ml injektions-/infusionsvätska, lösning (motsvarande 4 mg furosemid) per minut får inte överskridas. Hos patienter med avancerad njursvikt (serumkreatinin > 5 mg/dl) bör injektionshastigheten inte överstiga 0,25 ml lösning per minut (motsvarande 2,5 mg furosemid per minut).

Om en dosökning till 25 ml krävs (motsvarande 250 mg furosemid), ska denna dos administreras via en sprutpump. Lösningen spädas vid behov.

Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning får inte ges tillsammans med andra läkemedel i en blandad spruta.

Försiktighet måste vidtas för att säkerställa att pH-värdet i den lösning som används ligger inom det svagt alkaliska till neutrala området (pH inte lägre än 7). Sura lösningar får inte användas eftersom den aktiva substansen kan fällas ut.

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

Användningstid

Användningstiden beror på sjukdomens art och svårighetsgrad.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot sulfonamider (möjlig korsreaktivitet mot furosemid).
- Njursvikt med anuri som inte svarar på furosemid.
- Prekomatöst eller komatöst tillstånd associerat med leverencefalopati.
- Svår hypokalemi (se avsnitt 4.8).
- Svår hyponatremi.
- Hypovolemi eller uttorkning.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann övervakning krävs av:

- patienter med hypotension;
- patienter med manifest eller latent diabetes mellitus (regelbunden glykemisk övervakning är nödvändig);
- patienter med gikt (regelbundna kontroller av urinsyranivåerna krävs);
- patienter med urinobstruktion (t.ex. vid prostatahypertrofi, hydronefros, utretrisk stenosis);
- patienter med hypoproteinemi, t.ex. nefrotiskt syndrom (noggrann titrering av dosen);
- patienter med hepatorenalt syndrom (snabb progredierande njursvikt i kombination med svår leversjukdom, t.ex. levercirros);
- patienter som löper risk att drabbas av oönskade hypotensiva episoder, t.ex. patienter med cerebrovaskulär ischemi eller kranskärslsjukdom;
- prematura spädbarn (risk för att utveckla nefrokalcinos/njursten; njurfunktionen måste kontrolleras och ultraljudsundersökning av njurarna utföras).

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

Hos patienter med miktionsstörningar (t.ex. prostatahypertrofi) får furosemid endast användas om fritt urinflöde säkerställs, eftersom plötslig diures kan leda till urinretention med övertjänning av urinblåsan.

Furosemid leder till ökad utsöndring av natrium och klorid och följaktligen av vatten. Utsöndring av andra elektrolyter (i synnerhet kalium, kalcium och magnesium) ökar också. Eftersom störningar i vätske- och elektrolytbalansen ofta observeras under behandling med Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning, till följd av ökad elektrolytutsöndring, är regelbunden kontroll av serumelektrolyter indicerad.

Särskilt under långtidsbehandling med Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning bör serumelektrolyter (särskilt kalium, natrium och kalcium), bikarbonat, kreatinin, urea och urinsyra samt blocksocker kontrolleras regelbundet.

Särskilt noggrann övervakning krävs hos patienter med hög risk att utveckla elektrolytrubbningar eller vid allvarigare vätskeförlust (t.ex. på grund av kräkningar, diarré eller intensiv svettning). Hypovolemi eller uttorkning, samt signifikanta elektrolyt- eller syra-basrubbningar, måste korrigeras. Detta kan kräva att behandlingen med furosemid tillfälligt avbryts.

Den möjliga utvecklingen av elektrolytrubbningar påverkas av underliggande sjukdomar (t.ex. levercirros, hjärtsvikt), samtidig medicinering (se avsnitt 4.5) och kost.

Viktminskningen orsakad av ökad urinutsöndring bör inte överstiga 1 kg/dag, oavsett graden av urinutsöndring.

Vid nefrotiskt syndrom måste dosen bestämmas försiktigt på grund av risken för en ökning av biverkningarna.

Samtidig användning av risperidon:

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

Man har inte funnit någon patofysiologisk mekanism som kan förklara dessa resultat och inget konsekvent mönster för dödsorsaken har observerats. Försiktighet ska ändå iakttas och risker och nytta med denna kombination eller med samtidig behandling med andra potenta diuretika ska övervägas före behandlingsbeslutet. Man såg ingen ökad mortalitetsincidens hos patienter som tog andra diuretika samtidigt med risperidon. Oavsett behandling var uttorkning en allmän riskfaktor för mortalitet och bör således undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3).

Det finns en potential för exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

Pediatrik population

Hos för tidigt födda barn med andnödssyndrom kan diuretikabehandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för öppetstående ductus arteriosus.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Glukokortikoider, karbenoxolon, laxerande medel och lakrits

Samtidig administrering av furosemid med glukokortikoider, karbenoxolon eller laxerande medel kan öka kaliumförlusten med risk för hypokalemi.

I detta avseende kan stora mängder lakrits fungera som karbenoxolon.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel och höga doser av salicylater

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (t.ex. indometacin och acetylsalicylsyra) kan dämpa effekten av furosemid. Hos patienter som utvecklar hypovolemi under behandling med furosemid eller uppvisar uttorkning kan samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska medel utlösa akut njursvikt.

Toxiciteten av högdossalicylater kan förstärkas vid samtidig användning av furosemid.

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.

Fenytoin

Nedsatt effekt av furosemid har beskrivits med samtidig administrering av fenytoin.

Hjärtglykosider och andra läkemedel som kan leda till förlängning av QT-intervallet

Vid samtidig behandling med hjärtglykosider bör man komma ihåg att om hypokalemi och/eller hypomagnesemi utvecklas under furosemidbehandling kommer myokardkänsligheten för hjärtglykosider att öka.

Det finns en ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsade de pointes) vid samtidig användning av läkemedel som kan orsaka lågt QT-intervallsyndrom (t.ex. terfenadin och vissa antiarytmika av klass I och III) och i närvaro av elektrolytrubbningar.

Nefrotoxiska läkemedel

Furosemid kan öka de nefrotoxiska effekterna av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. antibiotika som aminoglykosider, cefalosporiner och polymyxiner).

Njurfunktionen kan försämrats hos patienter som samtidigt behandlas med furosemid och höga doser av vissa cefalosporiner.

Om forcerad diures med furosemid följs under behandling med cisplatin bör furosemid endast ges i låga doser (t.ex. 40 mg till patienter med normal njurfunktion) och endast om vätskebalansen är positiv. Annars kan nefrotoxiciteten av cisplatin förstärkas.

Ototoxiska läkemedel

Ototoxiciteten hos aminoglykosider (t.ex. kanamycin, gentamicin, tobramycin) och andra ototoxiska läkemedel kan öka vid samtidig administrering av furosemid. Eventuella hörselskador som uppstår kan vara irreversibla. Samtidig användning av ovan nämnda läkemedel bör därför undvikas.

Risken för hörselskador måste beaktas vid samtidig användning av cisplatin och furosemid.

Litium

Samtidig administrering av furosemid och litium leder till potentiering av de kardio- och neurotoxiska effekterna av litium, på grund av minskad litiumutsöndring. Därför rekommenderas noggrann övervakning av litiumplasmanivån hos patienter som får denna kombination.

Andra blodtryckssänkande medel

Om andra blodtryckssänkande medel, diuretika och andra läkemedel som sänker blodtrycket administreras samtidigt som furosemid kan en relativt kraftig sänkning av blodtrycket förväntas.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister

Kraftiga hypotensiva episoder eller till och med chock och försämrad njurfunktion (akut njursvikt i enskilda fall) har observerats, särskilt när en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist har getts för första gången eller för första gången i en högre dos. Om möjligt bör därför furosemidbehandlingen tillfälligt avbrytas eller åtminstone dosen minskas under tre dagar innan behandling med en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist påbörjas eller dess dos ökas.

Teofyllin och muskelavslappande av kuraretyp

Effekterna av teofyllin eller muskelavslappande av kuraretyp kan förstärkas av furosemid.

Antidiabetika

Effekten av antidiabetika kan dämpas vid samtidig användning av furosemid.

Pressoraminer

Effekten av hypertensiva sympatomimetika (t.ex. adrenalin, noradrenalin) kan försvagas vid samtidig användning av furosemid.

Risperidon

Försiktighet bör iakttas hos patienter behandlade med risperidon och nyttan och riskerna med kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller andra potenta diuretika bör övervägas innan beslut fattas om behandling (se avsnitt 4.4 angående ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt behandlas med risperidon).

Levotyroxin

Höga doser furosemid kan hämma bindningen av sköldkörtelhormoner för transport av proteiner. Detta kan leda till en initial övergående ökning av fria sköldkörtelhormoner, följt av en minskning i totala nivåer av sköldkörtelhormoner. Sköldkörtelhormonnivåerna bör övervakas.

Övriga interaktioner

Samtidig användning av ciklosporin och furosemid associeras med en ökad risk för giktartit till följd av hyperurikemi orsakad av furosemid och försämrad utsöndring av njururinsyra orsakad av ciklosporin. Hos patienter med hög risk för njurskada på grund av radiokontrastmedel förekom försämring av njurfunktionen oftare vid behandling med furosemid efter en radiokontrastundersökning än hos riskpatienter som endast fick intravenös hydrering före kontrastundersökningen.

I enstaka fall kan intravenös administrering av furosemid under en 24-timmarsperiod efter intag av kloralhydrat resultera i känsla av värme, svettning, rastlöshet, illamående, hypertoni och takykardi. Samtidig administrering av furosemid och kloralhydrat rekommenderas således inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid ska enbart ges under graviditet under korta perioder och endast efter noggrann granskning av indikation för användning eftersom furosemid passerar placentabariären.

Diuretika är inte lämpliga för rutinmässig behandling av hypertoni och ödem under graviditet, eftersom de försämrar placentaperfusion och därmed intrauterin tillväxt.

Om användning av furosemid är nödvändig för behandling av hjärt- eller njursvikt under graviditet är noggrann kontroll av elektrolyter, hematokrit och fostertillväxt nödvändig. Möjlig förskjutning av bilirubin från albuminbindning och således förhöjd risk för kärnikterus vid hyperbilirubinemi diskuteras för furosemid.

Furosemid når 100 % av den maternella serumkoncentrationen i navelsträngsblod. Inga missbildningar hos människa som kan vara associerade med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Erfarenheten är dock begränsad för att göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret. Fostrets urinproduktion kan stimuleras *in utero*. Vid behandling av prematura spädbarn med furosemid har urolitiasis observerats.

Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjolk och hämmar laktation. Kvinnor får därför inte behandlas med furosemid om de ammar. Om tillämpligt ska amningen avbrytas (se även avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när furosemid används enligt anvisningarna kan reaktionsförmågan påverkas i sådan utsträckning att förmågan att köra fordon, använda maskiner eller utföra riskfyllda uppgifter kan försämrats. Detta gäller speciellt i början av behandlingen, vid ökning av dosen eller byte av läkemedel, eller i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Bedömningen av biverkningar är baserad på 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)

Frekvensuppskattningarna för biverkningar baseras på litteraturdata och avser studier där totalt 1 387 patienter behandlades med olika doser furosemid vid olika indikationer.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: hemokoncentration (om diuresen är överdriven).

Mindre vanliga: trombocytopeni.

Sällsynta: eosonofili, leukopeni.

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.

Tecken på agranulocytos kan inkludera feber med frossa, slemhinneförändringar och ont i halsen.

Immunsystemet

Mindre vanliga: allergiska mukokutana reaktioner (se "Sjukdomar i hud och subkutan vävnad").

Sällsynta: svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner som anafylaktisk chock (för behandling, se avsnitt 4.9). Initiala tecken på chock inkluderar hudreaktioner, såsom rodnad eller urtikaria, rastlöshet, huvudvärk, svettningar, illamående, cyanos.

Ingen känd frekvens: exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

Metabolism och nutrition (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: elektrolytrubbningar (inklusive symtomatiska), uttorkning och and hypovolemi (särskilt hos äldre patienter), förhöjda triglycerider i blodet.

Vanliga: hyponatremi och hypokloremi (särskilt vid begränsat natriumkloridintag), hypokalemi (särskilt vid samtidig minskning av kaliumintag och/eller ökas kaliumförlust t.ex. på grund av kräkningar eller kronisk diarré), förhöjt kolesterol i blodet, ökad urinsyra i blodet och giktutbrott.

Mindre vanliga: minskad glukostolerans och hyperglykemi. Hos patienter med manifest diabetes mellitus kan detta leda till försämring av metabolisk status. Latent diabetes mellitus kan bli manifest (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: hypokalcemi, hypomagnesemi, metabolisk acidosis, pseudo-Bartter syndrom (förknippat med felaktig och/eller långvarig användning av furosemid).

Vanliga observerade symtom på hyponatremi är apati, vadkramper, anorexi, asteni, dåsighet, kräkningar och förvirringstillstånd.

Hypokalemi kan yttra sig som neuromuskulär (muskelsvaghet, parestesi, pares), tarmsymtom (kräkningar, förstoppning, meteorism), njur- (polyuri, polydipsi) och hjärtsymtom (impulsbildning och ledningsstörningar). Svåra kaliumförluster kan leda till paralytisk ileus eller nedsatt medvetenhet eller till och med koma.

Hypokalcemi kan i sällsynta fall inducera tetani.

Tetani eller hjärtarytmier i sällsynta fall observerats som en följd av hypomagnesemi.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: hepatisk encefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Sällsynta: parestesi.

Ingen känd frekvens: yrsel, svimning och medvetlöshet, huvudvärk.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: hörselskador, oftast reversibla, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hypoproteinemi (t.ex. vid nefrotiskt syndrom) och/eller vid snabb intravenös administrering. Dövhet (ibland irreversibel).

Sällsynta: tinnitus.

Blodkärl

Mycket vanliga (vid intravenösa infusioner): hypotoni inklusive ortostatiskt syndrom (se avsnitt 4.4).

Sällsynta: vaskulit.

Ingen känd frekvens: trombos (särskilt hos äldre patienter).

Om diuresen är överdriven kan cirkulationsproblem (inklusive chock) uppstå, särskilt hos äldre patienter och barn, som huvudsakligen uppträder som huvudvärk, yrsel, synstörningar, muntorrhet och törst, hypotoni och ortostatisk dysregulation.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: illamående.

Sällsynta: kräkningar, diarré.

Mycket sällsynta: akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: intrahepatisk kolestas, förhöjda levertransaminaser.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, urtikaria, utslag, bullöst exantem, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativ dermatit, purpura, ljusöverkänslighet.

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), lichenoida reaktioner.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: fall av rabdomyolys har rapporterats, ofta i samband med allvarlig hypokalemi (se avsnitt 4.3).

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: förhöjt blodkreatinin.

Vanliga: ökad urinvolym.

Sällsynt: tubulointerstitiell nefrit.

Ingen känd frekvens: förhöjt natrium i urinen, ökad urinklorid, förhöjt blodurea, symtom på urinvägsobstruktion (t.ex. hos patienter med prostatahypertrofi, hydronefros, uretrisk stenosis) och till och med urinretention med sekundära komplikationer (se avsnitt 4.4), nefrokalcinos och/eller njursten hos för tidigt födda barn (se avsnitt 4.4), njursvikt (se avsnitt 4.5).

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens: ökad risk för öppetstående ductus arteriosus när för tidigt födda barn behandlas med furosemid under de första levnadsveckorna.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: feber.

Ingen känd frekvens: efter intramuskulär injektion kan lokala reaktioner som smärta uppstå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

I Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

I Finland:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

a) Symtom

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror primärt på omfattningen och följderna av elektrolyt- och vätskeförlust. Överdoser kan leda till hypotoni, ortostatisk dysregulation, elektrolyttrubbningar (hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi) eller alkalos.

I svårare fall av vätskebrist kan uttalad hypovolemi, uttorkning, chock och hemokoncentration med tendens till trombos förekomma. Om vätske- och elektrolytförlusterna är snabba kan deliriska tillstånd uppstå. I sällsynta fall kan anafylaktisk chock (symtom: svettning, illamående, cyanos, allvarliga hypotensiva episoder, nedsatt medvetenhet eller till och med koma) förekomma.

b) Behandling

Vid händelse av överdos eller tecken på hypovolemi (hypotoni, ortostatisk dysregulation) måste behandling med Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning avbrytas omedelbart. Förutom övervakning av vitalparametrar måste följande kontrolleras upprepade gånger och anomalier korrigeras vid behov: vätske- och elektrolytbalans, syra-basbalans, blodsocker och urinämnen. Hos patienter med miktionsrubbningsar (t.ex. hos patienter med prostatahypertrofi) måste fritt urinflöde säkerställas eftersom plötslig diures kan leda till urinretention med övertänjning av urinblåsan.

Behandling av hypovolemi: volymersättning.

Behandling av hypokalemi: kaliumersättning.

Behandling av chock: chockposition, om nödvändigt chockterapi.

Läkemedelsbehandling vid anafylaktisk chock

Vid första tecken (t.ex. kutana reaktioner såsom urtikaria eller rodnad, rastlöshet, huvudvärk, svettning, illamående, cyanos):

- Avbryt injektion eller infusion, behåll venös åtkomst.

- Förutom vanliga nödprocedurer ska Trendelenburgläge och fri andning säkerställas, syreadministrering.

- Vid behov måste andra åtgärder vidtas, inklusive akutuvsåtgärder efter behov (administrering av adrenalin, volymersättning, glukokortikoider, etc.).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Furosemid är ett kraftigt diuretikapreparat med snabb effekt. Farmakologiskt hämmar furosemid reabsorption av elektrolyterna Na^+ , K^+ och 2Cl^- , lokaliserade på det luminala cellmembranet på den uppstigande delen av Henles slynga. Som en följd av detta kan fraktionen av utsöndrat natrium uppgå till 35 % av natriums glomerulära filtration. Som ett resultat av ökad natriumutsöndring ökar urinutsöndringen och ger en ökning av K^+ -utsöndringen i distala tubuli som en sekundär effekt av osmotiskt bundet vatten. Elimineringen av Ca^{2+} - och Mg^{2+} -joner ökar också. Utöver förlust av ovannämnda elektrolyter kan en ökning av urinsyreutsöndringen och störningar i syra-basbalansen uppstå med tendens mot metabolisk alkalos.

Furosemid hämmar feedbackmekanismen i macula densa och därför finns ingen dämning av saluretisk aktivitet.

Furosemid leder till dosberoende stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Vid hjärtsvikt inducerar furosemid en akut minskning av hjärtats förbelastning genom ökningen av blodkärlens kapacitet. Denna tidiga kärleffekt tycks medieras av prostaglandiner och antar en adekvat njurfunktion med aktivering av renin-angiotensinsystemet och en intakt syntes av prostaglandiner.

Den hypotensiva effekten av furosemid är resultatet av ökad natriumkloridutsöndring och minskad respons hos de vaskulära glatta musklerna för vasokonstruktiva stimuli, samt en minskning av blodvolymen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös administrering av furosemid kan effekt förväntas inom 2 till 15 minuter.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av furosemid är cirka 95 %; vid nedsatt njurfunktion kan den minska med så mycket som 10 %. Den relativa distributionsvolymen är 0,2 liter per kg kroppsvikt (hos nyfödda 0,8 l per kg kroppsvikt).

Metabolism och eliminering

Furosemid genomgår endast levermetabolism (cirka 10 %) och utsöndras i huvudsak i oförändrad form. Elimination sker via njurarna (två tredjedelar) samt gallan och avföringen (en tredjedel).

Hos patienter med normal njurfunktion är eliminationshalveringstiden cirka 1 timme. Den kan förlängas till så mycket som 24 timmar vid terminal njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut oral toxicitet var låg hos alla testade arter. Kroniska toxicitetsstudier på råttor och hund ledde till förändringar i njurarna (inklusive fibros och förkalkning av njurarna).

Genetiska toxikologiska tester in vitro och in vivo visade inga kliniskt relevanta indikationer på någon genotoxisk potential för furosemid.

Långtidsstudier hos råttor och möss visade inga tecken på tumörframkallande potential.

I reproduktionstoxikologiska studier efter administrering av höga doser förekom ett minskat antal differentierade glomeruli- och skelettanomalier i skulderblad, överarmsben och revben (på grund av hypokalemi) hos råttfoster, liksom hydronefros hos mus- och kaninfoster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Injektionslösningar som är sur eller svagt sur eller markerad buffertkapacitet i syraområdet får inte blandas med Furosemide Basi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning. Sådana blandningar skiftar pH-nivåer till inom syraområdet och furosemid, som inte är lösligt, fälls ut som en kristallin avlagring.

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

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter det första öppnandet:

Under användning har produkten visat fysikalisk och kemisk stabilitet i 24 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel måste läkemedlet användas omedelbart. Annars är hållbarheten och villkoren före användning användarens ansvar.

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaring av spädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

2 ml lösning i en bärnstensfärgad ampull med OPC-prick.

Förpackningsstorlekar: 50 ampuller

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Enbart för engångsbruk.

Läkemedlet ska användas omedelbart efter att ampullen har öppnats. Eventuellt kvarvarande innehåll efter användning ska kasseras.

Inspektera läkemedlet visuellt före användning. Lösningen ska bara användas om den är klar och fri från partiklar.

Kan spädas med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Ringer-lösning
- Ringer-laktatlösning

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua, Portugal
Tfn: +351 231 920 250
Fax: +351 231 921 055
E-post: basi@basi.pt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 39807

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.04.2024