

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Furesis 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500,0 mg furosemidia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 10 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen (voi olla pilkullinen), pyöreä, kupera, jakourteellinen, päällystämätön tabletti, halkaisija 13 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilanteet, joissa tarvitaan voimakasta diureettiterapiaa, kuten akuutti munuaisten vajaatoiminta, uhkaava munuaisten vajaatoiminta esimerkiksi leikkauksen jälkitiloissa tai sepsis-tiloissa, ja vaikea sydämen vajaatoiminta. Krooninen munuaisten vajaatoiminta predialyysi- tai dialyysivaiheessa, erityisesti jos on merkkejä ylinesteytyksestä. Oraalinen muoto sopii paremmin kroonisen munuaisten vajaatoiminnan (ja i.v.-muoto akuutin munuaisten vajaatoiminnan) hoitoon.

Furesis 500 mg tabletteja saa käyttää vain sairaaloissa sekä sairaaloiden ja erikoislääkärin valvomassa jatkohoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ei potilaille, joilla on normaali munuaisfunktio.

Annostus

Annostus on yksilöllinen. Aloitusannos on tavallisesti 250 mg. Se voidaan uusia 4-6 tunnin kuluttua ja vuorokausiannos on tavallisesti 250–2 000 mg (1/2–4 tablettia).

Munuaisten vajaatoiminta

Voidaan käyttää myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min tai s-krea > 566 mikromol/l) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Hoito on syytä aloittaa pienellä annoksella seerumin elektrolyyttipitoisuuksia huolellisesti seuraten (ks. kohta 4.4). Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla furosemidin natriureettinen vaikutus voi

heiketä mutta kaliureesi yleensä säilyy.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys furosemidille, sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maksakooma ja vaikea maksan vajaatoiminta
- Anuria
- Elektrolyyttivajaus, erityisesti hypokalemia
- Natriumvajaus ja tähän liittyvä hypovolemia
- Suuriannoksista furosemidihoitoa ei pidä käyttää potilaille, joilla on munuais- tai maksatoksisten lääkkeiden aiheuttama munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Furosemidia saavien potilaiden elektrolyyttitasapainoa on seurattava erityisesti diabeetikoilla, sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä potilailla. Myös veren kreatiniinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana. Hypokalemian, hypokloreemisen metabolisen alkaloosin, hypomagnesemian, hypokalsemian, hyponatremian ja tähän liittyvän ekstrasellulaarinesteen vajeen, hypotension, verenkiertokollapsin tai akuutin iskeemisen maksavaurion kehittyminen on mahdollista furosemidin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla furosemidihoitoa ei pidä lopettaa yhtäkkiä vaan asteittain, jotta vältettäisiin vajaatoiminnan akuutti paheneminen. Sydäninfarktin aiheuttamassa keuhkoedeemassa furosemidi tulee annostella hypotensiota ja verenkiertokollapsia varoen.

Hoidettaessa maksakirroosista ja askiteksesta kärsiviä 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 900-1 000 g/vrk. Hypotension kehittymistä on tässäkin tapauksessa varottava. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla enkefalopatia voi pahentua.

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.

Furosemidi voi altistaa hyperurikemialle ja kihdille.

Furosemidin käyttö voi heikentää diabetespotilaiden veren sokeritasapainoa.

Furosemidin käyttö voi aktivoida systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) tai pahentaa sen oireita.

Furosemidi saattaa alentaa seerumin HDL-kolesterolia sekä kohottaa LDL-kolesterolia ja triglyseridejä (ks. kohta 4.8).

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

Eturauhasen liikakasvusta kärsiville potilaille äkillinen diureesi saattaa aiheuttaa virtsaummen.

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

Selittävää patofysiologista mekanismia ei ole löydetty eikä yhdenmukaista kuolinsyytä ole todettu. Tästä huolimatta käytettäessä furosemidia tai muita potentteja diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja lääkeyhdistelmän haittoja ja hyötyjä on punnittava ennen päätöstä sen käytöstä. Muita diureetteja samanaikaisesti risperidonin kanssa käyttäneiden potilaiden kuolleisuudessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä. Lääkityksestä riippumatta kuivumistila oli kuolleisuuden yleinen riskitekijä ja sen vuoksi sitä tulisi tarkoin välttää iäkkäillä dementiapotilailla.

Pediatriset potilaat

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa ennenaikaisesti syntyneitä vauvoja virtsakivitaudin tai nefrokalsinoosin kehittymisen vaaran vuoksi. Munuaisten toimintaa on seurattava ja munuaisten ultraäänitutkimus on tehtävä (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per tabletti. Suurin suositeltu annos (4 tablettia vuorokaudessa) sisältää 40 mg natriumia, mikä vastaa 2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Metotreksaatti saattaa heikentää furosemidin vaikutusta. Furosemidi voi puolestaan vähentää metotreksaatin eliminaatiota munuaisista. Hoito suurilla annoksilla (etenkin käytettäessä sekä furosemidia että metotreksaattia suurina annoksina) saattaa johtaa suurentuneisiin pitoisuuksiin seerumissa ja furosemidin ja metotreksaatin aiheuttamien haittavaikutusten suurentuneeseen riskiin.

Prostaglandiinisynteesin inhibiittoreina ei-steroidirakenteiset tulehduskipuläkkeet (**NSAIDit**) voivat heikentää furosemidin diureettista ja natriureettista tehoa. Furosemidin aiheuttama prostaglandiinivälitteinen kapasitanssilaskimoiden vasodilataatio voi myös heikentyä NSAIDien vaikutuksesta.

Tupakointi heikentää furosemidin diureettista vaikutusta.

Fenytoiini heikentää furosemidin diureettista tehoa 30-50 %. Furosemidin ja **karbamatsapiinin** yhteiskäytössä on raportoitu vakavaa hyponatremiaa.

Aliskireeni pienentää suun kautta otetun furosemidin pitoisuutta plasmassa. Furosemidin vaikutus saattaa heikentyä, jos potilas saa sekä aliskireenia että suun kautta annettavaa furosemidia. On suositeltavaa seurata potilaan tilannetta diureettisen vaikutuksen heikentymisen varalta ja muuttaa annosta vastaavasti.

Furosemidi ja **aminoglykosidiantibiootit** voivat lisätä toistensa oto- ja nefrotoksisia vaikutuksia yhteiskäytössä. Furosemidi lisää **kefalosporiinien** nefrotoksisuutta.

Gentamisiinin (80 mg) ja furosemidin (40 mg) samanaikainen anto laskimoon pienensi gentamisiinin puhdistumaa noin 40 %, mikä suurensi sen pitoisuuksia plasmassa. Näiden lääkeaineiden samanaikaista käyttöä on tästä syystä vältettävä.

Furosemidi lisää **teofylliinin** pitoisuutta 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 (diureesin arvaamaton voimistuminen ja elektrolyyttihäiriöt) sekä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjien ja angiotensiinireseptorisalpaajien kanssa (furosemidin kohottaman reniini-vaikutuksen äkillinen heikkeneminen voi altistaa hypotensiolle).

Furosemidin anto laskimoon 24 tunnin kuluessa **kloraalihydraatin** annosta voi aiheuttaa punoitusta (flushing), hikoilua, levottomuutta, pahoinvointia, hypertensiota ja takykardiaa.

Furosemidin indusoima hypokalemia voi altistaa **digitalis**-intoksikaatiolle ja siihen liittyville rytmihäiriöille kuten myös sotalolin aiheuttamille rytmihäiriöille. Kompetitiivisten lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hypokalemiassa. Furosemidin aiheuttamaa hypokalemiata voivat lisätä **kortikosteroidit**, lakritsin sisältämä **glykyrritsiini** ja **amfoterisiiini-B**.

Klofibraatti kilpailee 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.

Katso kohdan 4.4 tiedot iäkkäiden dementiapotilaiden kuolleisuuden lisääntymisestä samanaikaisen risperidonin käytön yhteydessä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Furosemidi läpäisee hyvin istukan ja heikentää istukan verenkiertoa pienentämällä äidin verivolyymiä. Diureetteja ei tulisi käyttää raskauden aikana mikäli istukan verenvirtaus on merkittävästi vähentynyt (esim. pre-eklampsiassa). Vastasyntyneellä voi ilmetä elektrolyyttihäiriöitä, mikäli äiti on käyttänyt furosemidiä ennen synnytystä.

Imetys

Furosemidi erittyy ihmisillä äidinmaitoon pieninä määrinä ja voi myös heikentää maidoneritystä.

Furosemidin käyttöä raskauden ja imetyksen aikana suositellaan vain, jos se on ehdottomasti tarpeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Furosemidin haittavaikutuksista suurin osa liittyy sen farmakologiseen vaikutukseen, ja niitä esiintyy herkemmin monisairailta tai huonokuntoisilla potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Luuydindepressio, aplastinen anemia, agranulosytoosi, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, leukopenia	
Immuunijärjestelmä				Systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) aktivoituminen tai paheneminen, vaikea anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio (esim. sokki)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Dehydraatio, hyponatremia, hypokloreeminen metabolinen alkaloosi, hypokalemia, hypokalsemia, hypomagnesemia	Heikentynyt glukoositoleranssi, hyperurikemia, kihti, seerumin HDL-kolesterolipitoisuuden aleneminen, LDL-pitoisuuden ja triglyseridien kohoaminen		
Psyykkiset häiriöt		Levottomuus		
Hermosto		Huimaus, päänsärky, tuntepuutokset		Huimaus, pyörtyminen ja tajunnan menetys (oireisen hypotension vuoksi)
Silmät		Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon menetys (joskus korjautumaton)	Tinnitus, kuulon alenema	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt		
Verisuonisto		Hypotensio, hypovolemia	Vaskuliitit	
Ruuansulatuselimistö		Suun kuivuminen, jano, pahoinvointi, suolen toiminnan häiriöt	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi			Kolestaasi	

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis			Lhottumat: urtikaria, purpura, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, valoyliherkkyys	Bulloosi pemfigoidi, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoreinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskrampit		
Munuaiset ja virtsatiet		Vähentynyt virtsamäärä, virtsaikontinenssi, virtsaumpi (prostatahyperplasiaa sairastavilla)	Nefrokalsinoosi vastasyntyneillä ja keskosilla, interstitiaalinen nefriitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys	Kuume	

Pediatriset potilaat

Furosemidi voi aiheuttaa hyperkalsiuriaa, nefrokalsinoosia ja sekundaarisesti hyperparatyreoosia ennenaikaisesti syntyneillä imeväisillä. Furosemidin käytöstä keskosilla voi seurata myös sensorineuraalinen kuulovaurio ja se voi estää valtimotiehyen sulkeutumista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostus johtaa lisääntyneeseen diureesiin, natriureesiin, hypovolemiaan ja verenpaineen laskuun (ks. myös kohta 4.8). Jos yliannoksen ottamisesta on vähän aikaa suositellaan mahahuuhtelua. Lääkehiiltä annetaan toistuvasti ja suolenhuuhtelua voidaan harkita. Potilaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa on syytä seurata. Natriumkloridi-infusiolla voidaan tarvittaessa tukea potilaan verenkiertoa. Muu hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Furosemidi on lyhytvaikutteinen, sulfonamidijohdannainen, loop-diureetti, jonka vaikutuspaikka on Henlen lingon nouseva osa. Furosemidi estää natriumin, kaliumin, kloridin, magnesiumin ja kalsiumin takaisinimeytymistä. Lisäämällä munuaisverenkiertoa se aikaansaa munuaisverisuonia laajentavan vaikutuksen. Lisäksi se lisää laskimoiden kapasitanssia, joka vuorostaan vähentää vasemman kammion esikuormitusta. Furosemidi voi myös lisätä reniini-aktiivisuutta sekä noradrenaliinin ja arginiini-vasopressiinin pitoisuuksia plasmassa. Muutoksilla reniini-angiotensini-aldosteroni-järjestelmässä voi olla vaikutusta akuutin toleranssin kehittymiseen. Furosemidi nostaa munuaisten prostaglandiini-pitoisuuksia, mutta ei tiedetä johtuuko tämä lisääntyneestä synteesisestä, hajoamisen estämisestä vai näistä molemmista. Vaikuttaisi siltä, että prostaglandiinit välittävät diureettista ja natriureettista vaikutusta. Primaari vaikutus vaikuttaisi olevan muutos munuaisten hemodynamiikassa mitä seuraa elektrolyyttien ja nesteiden lisääntynyt erittyminen. Keskeistä furosemidin vaikutukselle on sen pääsy tubulukseen, ei niinkään plasmapitoisuus. Tiukasta valkuaisitoutumisesta johtuen glomerulusfiltraattiin pääsee normaalisti varsin vähän furosemidia. Sen sijaan furosemidi pääsee proksimaaliseen tubulukseen aktiivisesti erittymällä epäspesifisen orgaanisten happojen siirtäjäpumpun avulla. Munuaisten vajaatoiminnassa furosemidin pääsy tubulukseen ja teho heikkenevät. Nefroottisessa syndroomassa lisääntynyt valkuainen sitoo furosemidin tubuluksessa ja heikentää vastetta. Maksan vajaatoiminnassa furosemidin natriureettinen vaikutus voi heiketä kaliureettisen vaikutuksen säilyessä.

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). Furosemidin maksimipitoisuus saavutetaan noin 1,5 h kuluessa tabletin ottamisesta. Biologinen hyötyosuus oraalilla valmistemuodoilla 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 ohutsuoletta. 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. Normaalitilanteessa furosemidin puhdistuma on 2 ml/min/kg. Puhdistumaan vaikuttavat ikä (vähentynyt vastasyntyneillä, keskosilla ja iäkkäillä potilailla), muut sairaudet (vähentynyt sydänsairauksien, uremian tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä) ja lääkinteraktiot. Eliminaation puoliintumisaika on terveillä ½-2 h. Munuaisten vajaatoiminnassa se pitenee merkittävästi. Puoliintumisaika voi olla hieman pidempi potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö tai sydämen vajaatoiminta. Iäkkäillä potilailla furosemidin eliminaatio on sidoksissa munuaisfunktion 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

Selluloosa, mikrokiteinen
Polysorbaatti 80
Liivate
Trinatriumfosfaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 ja 100 tablettia, polyeteenimuovitölkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

7115

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. syyskuuta 1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. maaliskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Furesis 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500,0 mg furosemid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 10 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit (kan vara prickig), rund, konvex, odrajerad tablett med brytskåra, diameter 13 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Situationer, där en stark diuretikaterapi är nödvändig, såsom akut njursvikt, hotande njursvikt, exempelvis vid följdillstånd efter operation eller sepsistillstånd, och svår hjärtsvikt. Kronisk njursvikt i predialys- eller dialysskedet, särskilt vid tecken på överhydrering. En oral formulering lämpar sig bättre för behandling av kronisk njursvikt (och en i.v.-formulering för akut njursvikt).

Furesis 500 mg tabletter får endast användas på sjukhus samt vid uppföljningsbehandling som övervakas av sjukhus och en specialläkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Inte för patienter med normal njurfunktion.

Dosering

Doseringen är individuell. Startdosen är vanligtvis 250 mg. Den kan förnyas om 4–6 timmar och en dygnsdos är vanligtvis 250–2 000 mg (½–4 tabletter).

Njursvikt

Kan också användas hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min eller s-krea > 566 mikromol/l) (se avsnitt 4.4).

Leversvikt

Behandlingen bör inledas med en låg dos och under noggrann övervakning av elektrolythalterna i serum (se avsnitt 4.4). Den natriuretiska effekten av furosemid kan försvagas hos leversviktpatienter, men vanligtvis bibehålls kaliuresis.

Administreringsätt

Tabletterna sväljs hela med en tillräcklig mängd vätska. Föda försvagar absorptionen av läkemedlet med ca en tredjedel, och därför rekommenderas det att tabletterna inte intas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot furosemid, sulfonylureor, sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Leverkoma och svår leversvikt
- Anuri
- Elektrolytbrist, särskilt hypokalemi
- Natriumbrist och relaterad hypovolemi
- Högdoserad furosemidbehandling ska inte användas hos patienter med njursvikt som orsakats av njur- eller levertoxiska läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytbalansen av patienter som får furosemid ska övervakas, särskilt hos diabetiker, patienter med hjärt-, njur- eller leversvikt samt hos äldre patienter. Även kreatininhalten i blod ska följas under behandlingen. Utveckling av hypokalemi, hypokloremisk metabol alkalos, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyponatremi och relaterad brist på extracellulärvätska, hypotension, cirkulationskollaps eller akut ischemisk leverskada är möjligt under användning av furosemid (se avsnitt 4.8).

Furosemidbehandling ska inte avslutas plötsligt hos hjärtsviktpatienter, utan gradvis för att undvika akut försämring av insufficiensen. Vid lungödem som orsakats av hjärtinfarkt ska furosemid doseras försiktigt med avseende på hypotension och cirkulationskollaps.

Vid furosemidbehandling av patienter med levercirros och askites bör en kaliumförlust som orsakats av relaterad sekundär hyperaldosteronism behandlas först med spironolakton, och därefter bör det kontrolleras att patientens vikt inte sjunker mer än 900–1 000 g/dygn på grund av diures. Försiktighet ska iakttas även i denna situation för att undvika utvecklingen av hypotension. Encefalopati kan förvärras hos patienter med svår leversvikt.

Symptomatisk hypotension som leder till yrsel, svimning eller medvetandeförlust kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, och särskilt hos äldre patienter, patienter som eventuellt använder andra hypotensionframkallande läkemedel samt hos patienter, vars andra sjukdomar eller besvär orsakar en risk för hypotension.

Furosemid kan utsätta för hyperurikemi och gikt.

Användning av furosemid kan försvaga blodsockerbalansen hos diabetiker.

Furosemid kan aktivera eller förvärra systemisk lupus erythematosus (SLE).

Furosemid kan sänka HDL-kolesterol i serum samt höja LDL-kolesterol och triglycerider (se avsnitt 4.8).

Höga furosemiddoser är ototoxiska, vilket kan uppträda i form av tinnitus, yrsel och reversibel eller icke-reversibel hörselnedsättning. Detta ska vanligtvis endast beaktas vid parenteral dosering. Andra ototoxiska läkemedel kan förstärka denna effekt (se avsnitt 4.5).

Plötslig diures kan orsaka urinretention hos patienter som lider av prostatahyperplasi.

I kontrollerade risperidonstudier som utfördes på äldre demenspatienter var samtidig användning av furosemid och risperidon förknippad med högre dödlighet (7,3 %, medelålder 89 år, omfång 75–97) jämfört med endast risperidon (3,1 %, medelålder 84 år, omfång 70–96) eller furosemid (4,1 %,

medelålder 80 år, omfång 67–90). Den ökade dödligheten som var förknippad med samtidigt bruk av furosemid och risperidon observerades i två av fyra kliniska studier. Samtidig användning av risperidon och andra diuretika (främst låga doser av tiaziddiuretika) var inte förknippad med liknande fynd.

En förklarande patofysiologisk mekanism har inte identifierats och ingen enhetlig dödsorsak har konstaterats. Trots detta ska försiktighet iakttas vid samtidig användning av furosemid eller andra potenta diuretika med risperidon, och nyttorna och skadorna av denna läkemedelskombination ska övervägas före man fattar beslut om dess användning. Hos patienter som använde andra diuretika samtidigt med risperidon iaktogs ingen ökad dödlighetsrisk. Oberoende av medicineringen var uttorkning en allmän riskfaktor för dödlighet och därför bör uttorkning undvikas noga hos äldre demenspatienter.

Pediatrisk population

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av prematura på grund av risken för utveckling av urinstenssjukdom eller nefrokalcinos. Njurfunktionen ska övervakas och en ultraljudsundersökning av njurarna ska genomföras (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 10 mg natrium per tablett. Den högsta dagliga dosen (4 tabletter) innehåller 40 mg natrium, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Resiner (kolestyramin och kolestipol) hämmar absorptionen av furosemid i praktiken, och därför bör de intas vid olika tidpunkter: först furosemid och resin 4–6 timmar senare. Även samtidigt födointag försvagar absorptionen av furosemid med ca en tredjedel.

Probenecid, och **indometacin** i något mindre utsträckning, försvagar sekretionen av furosemid i tubuli, fördröjer dess eliminering och försvagar dess diuretiska effekt.

Metotrexat kan försvaga effekten av furosemid. Omvänt kan furosemid minska elimineringen av metotrexat via njurarna. Vid högdosbehandling (särskilt med både furosemid och metotrexat) kan detta leda till förhöjda serumhalter och en ökad risk för biverkningar orsakade av furosemid eller metotrexat.

Som prostaglandinsynteshämmare kan **NSAID-läkemedel** försvaga den diuretiska och natriuretiska effekten av furosemid. Den prostaglandinmedierade vasodilatationen av venösa kapacitanskärl som orsakas av furosemid kan också försvagas på grund av NSAID-läkemedel.

Rökning försvagar den diuretiska effekten av furosemid.

Fenytoin försvagar den diuretiska effekten av furosemid med 30–50 %. Allvarlig hyponatremi har rapporterats vid samtidigt bruk av furosemid och **karbamazepin**.

Aliskiren minskar plasmakoncentrationen av furosemid som ges oralt. Minskad effekt av furosemid kan observeras hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid, och det rekommenderas att övervaka med avseende på minskad diuretisk effekt och justera dosen därefter.

Furosemid och **aminoglykosidantibiotika** kan öka varandras ototoxiska och nefrotoxiska effekter vid samtidig användning. Furosemid ökar nefrotoxiciteten av **cefalosporiner**.

Vid samtidig intravenös administrering av **gentamicin** (80 mg) och furosemid (40 mg) minskar clearance av gentamicin med ca 40 %, med förhöjda plasmakoncentrationer som följd. Samtidig användning av dessa läkemedel ska därför undvikas.

Furosemid höjer plasmakoncentrationerna av **teofyllin**.

Furosemid kan försvaga elimineringen av **litium**. Effekten är ändå lindrigare än med tiaziddiuretika. Patientens serumkoncentration av litium ska övervakas om furosemid läggs till i eller tas bort från medicineringen.

Furosemid förstärker effekten av andra **blodtryckssänkande medel** och försvagar effekten av **blodtryckshöjande medel**. Detta ska beaktas särskilt vid administrering av furosemid med tiaziddiuretika eller osmotiska diuretika (oberäknelig förstärkning av diures och elektrolytstörningar) samt med angiotensinkonvertasinhämmare (ACE) och angiotensinreceptorblockerare (det plötsliga försvagandet av renineffekten, som höjts av furosemid, kan utsätta för hypotension).

Intravenös administrering med furosemid inom 24 timmar efter administrering av **kloralhydrat** kan ge flushing, svettningss attacker, rastlöshet, illamående, hypertoni och takykardi.

Furosemidinducerad hypokalemi kan utsätta för **digitalis** intoxikation och relaterade arytmier såväl som för sotalolinducerade arytmier. Effekten av kompetitiva muskelrelaxanter kan förstärkas vid hypokalemi. **Kortikosteroider, glycyrrizin** i lakrits och **amfotericin-B** kan öka furosemidinducerad hypokalemi.

Klofibrat konkurrerar med furosemid om samma bindningsställe i serumets albumin. Detta kan ha en klinisk betydelse vid behandlingen av patienter med låga proteinnivåer (t.ex. patienter med nefros). Furosemid ändrar inte signifikant farmakokinetiken av **warfarin**. Den furosemidinducerade, starka diuresen som är associerad med uttorkning hos patienten kan ändå försvaga den antitrombotiska effekten av warfarin.

Furosemid kan störa vissa glukosbestämningar från urin som genomförts med remstest.

Se avsnitt 4.4 för information om ökad dödlighet bland äldre demenspatienter i samband med samtidigt bruk av risperidon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid passerar placentan väl och kan försvaga dess blodcirkulation genom att minska blodvolymen hos modern. Diuretika bör inte användas under graviditeten ifall blodflödet i placentan är signifikant minskad (t.ex. vid preeklampsi). Elektrolytstörningar kan förekomma hos den nyfödda om modern använt furosemid före förlossningen.

Amning

Furosemid utsöndras i små mängder i bröstmjölken och kan också försvaga mjölkutsöndringen.

Vid användning av furosemid under graviditet och amning rekommenderas noggrant övervägande av dess behov.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den slumpmässigt förekommande blodtryckssänkningen i början av behandlingen kan orsaka yrsel eller svindel, varvid man bör avstå från bilkörning och användning av maskiner. Annars lär furosemid inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den största delen av biverkningarna av furosemid har att göra med dess farmakologiska effekt. Biverkningarna uppträder oftare hos patienter som är i dåligt skick eller som lider av flera olika sjukdomar.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Benmärgsdepression, aplastisk anemi, agranulocytos, trombocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni	
Immunsystemet				Svåra anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner (t.ex. chock), försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus (SLE)
Metabolism och nutrition	Uttorkning, hyponatremi, hypokloremisk metabol alkalos, hypokalemi, hypokalcemi, hypomagnesemi	Försvagad glukostolerans, hyperurikemi, gikt, sänkning av HDL-kolesterolhalten i serum, förhöjning av LDL-halt och triglycerider		
Psykiatriska tillstånd		Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, hypestesier		Yrsel, svimning och medvetandeförlust (på grund av symptomatisk hypotension)
Ögon		Synrubbingar		
Öron och balansorgan		Hörsel förlust (ibland irreversibel)	Tinnitus, nedsatt hörsel	
Hjärtat		Arytmier		
Blodkärl		Hypotension, hypovolemi	Vaskuliter	
Magtarmkanalen		Muntorrhet, törst, illamående, störningar i tarmfunktionen	Pankreatit	
Lever och gallvägar			Kolestas	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag: urtikaria, purpura, <i>erythema multiforme</i> , exfoliativ dermatit, ljusöverkänslighet	Bullös pemfigoid, toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens–Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Minskad urinmängd, urininkontinens, urinretention (hos patienter med prostatahyperplasi)	Nefrokalcinos hos nyfödda och prematura, interstitiell nefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Kraftlöshet, trötthet	Feber	

Pediatrisk population

Furosemid kan orsaka hyperkalciami, nefrokalcinos och sekundär hyperparatyreos hos prematura spädbarn. Användning av furosemid hos prematura kan också leda till sensorineural hörselskada och kan hämma slutning av *ductus arteriosus*.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser leder till ökad diures, natriures, hypovolemi och blodtryckssänkning (se även avsnitt 4.8). Om överdosen intagits nyligen, rekommenderas en magsköljning. Medicinskt kol ges upprepade gånger och en tarmsköljning kan övervägas. Patientens vätske- och elektrolytbalans bör övervakas. Vid behov kan man stödja patientens blodcirkulation med en natriumkloridinfusion. För övrigt är behandlingen symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Furosemid är ett kortverkande sulfonamidderivat och loopdiuretikum, vars verkningsställe är den uppåtgående delen av Henles slynga. Furosemid hämmar reabsorptionen av natrium, kalium, klorid,

magnesium och kalcium, och åstadkommer en dilaterande effekt på blodkärlen i njurarna genom dess ökning av renal cirkulation. Dessutom ökar furosemid venös kapacitans, vilket i sin tur minskar preload i vänstra hjärtkammaren. Furosemid kan också öka reninaktiviteten samt plasmakoncentrationerna av noradrenalin och arginin-vasopressin. Förändringarna i renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan påverka utvecklingen av akut tolerans. Furosemid höjer njurarnas prostaglandinhalter, men man vet inte om detta beror på ökad syntes, hämning av nedbrytningen eller både och. Det verkar som att prostaglandinerna medierar diuretisk och natriuretisk effekt. Den primära effekten verkar vara en förändring i njurarnas hemodynamik, vilket leder till ökad utsöndring av elektrolyter och vätska. Det väsentliga för effekten av furosemid är dess passage i njurkanalen, snarare än dess plasmakoncentration. På grund av den starka proteinbindningen passerar vanligtvis en relativt liten mängd furosemid i glomerulusfiltratet. Däremot passerar furosemid över i proximal tubulus genom aktiv utsöndring med hjälp av den ospecifika transportören av organiska syror. Vid njursvikt försvagas furosemidens effekt och passage i tubulus. Vid nefrotiskt syndrom binder den ökade mängden protein furosemid i tubulus och försvagar svaret. Vid leversvikt kan den natriuretiska effekten av furosemid försvagas medan den kaliuretiska effekten bibehålls.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av furosemid är individuell och påverkas av flera olika faktorer, såsom samtidigt födointag (fördröjer och kan minska absorption) och patientens sjukdomar (okompenserad hjärtsvikt och svullnader minskar absorption). Den maximala koncentrationen av furosemid uppnås på ca 1,5 timmar efter intag av tablett. Biotillgängligheten med orala formuleringar varierar mellan 25–80 %. Det finns dock ingen direkt korrelation mellan mängden absorberat läkemedel och diures. Furosemid absorberas bäst från en sur omgivning, dvs. från magsäcken, och långsammare från tunntarmen. Enterohepatiskt kretslopp har konstaterats. Förstapassagemetabolism sker huvudsakligen i mag- och tarmväggen, och endast 10-procentigt i levern. Det har spekulerats att detta är orsaken bakom den varierande absorptionen. Furosemid binds starkt till plasmaproteiner, främst till albumin, och dess fria andel varierar mellan 1–4 %. Sulfonamider kan tränga undan furosemid ur dess proteinbindningar, men detta har ingen klinisk betydelse. Distributionsvolymen är ca 0,1–0,2 l/kg. Furosemid metaboliseras genom glukuronidering, främst i njuren, och 10–20 % utsöndras i urinen och avföringen som farmakologiskt inaktivt furosemidglukuronat. En mycket liten del kan metaboliseras till saluamin. Den största delen av furosemid utsöndras dock oförändrad i urinen med hjälp av den aktiva transportören i proximal tubulus. Clearance av furosemid är i normala situationer 2 ml/min/kg. Clearance påverkas av ålder (minskad hos nyfödda, prematura och äldre patienter), andra sjukdomar (minskad i samband med hjärtsjukdomar, uremi eller njursvikt) och läkemedelsinteraktioner. Halveringstiden för elimineringen är ½–2 timmar hos friska personer, och förlängs betydligt vid njursvikt. Halveringstiden kan vara något längre hos patienter med funktionsstörning i levern eller hjärtsvikt. Hos äldre patienter är elimineringen av furosemid förknippad med njurfunktionen och blir vanligtvis långsammare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och kronisk toxicitet av furosemid är associerade med störningar i vätske-, syra- och elektrolytbalansen som furosemid orsakar. Furosemid är varken en karcinogen, mutagen eller teratogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Polysorbat 80
Gelatin
Trinatriumfosfat
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 och 100 tabletter, polyetenplastburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7115

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 september 1975

Datum för den senaste förnyelsen: 14 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.2.2024