

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Furosemid Omet Pharma 20 mg tabletter
Furosemid Omet Pharma 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Furosemid Omet Pharma 20 mg tablett innehåller 20 mg furosemid.
Varje Furosemid Omet Pharma 40 mg tablett innehåller 40 mg furosemid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje Furosemid Omet Pharma 20 mg tablett innehåller 50 mg laktos.
Varje Furosemid Omet Pharma 40 mg tablett innehåller 100 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Furosemid Omet Pharma 20 mg tabletter: Vita eller naturvita, runda tabletter (6 mm ± 0,2 mm) märkta med "F 20" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Furosemid Omet Pharma 40 mg tabletter: Vita eller naturvita, runda tabletter med en diameter på cirka 8 mm, märkta med "F 40" på den ena sidan (brytskåra mellan bokstaven "F" och siffran "40") och släta på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

1) Behandling av ödem förknippat med

- hjärtsjukdom
- leversjukdom
- njursjukdom inklusive nefrotiskt syndrom. Hos patienter med nefrotiskt syndrom har behandlingen av den underliggande sjukdomen prioritet.
- Behandling av lungödem.

2) Arteriell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Startdosen för vuxna är 20–40 mg dagligen. Dosen ska justeras tills lägsta effektiva dos uppnås som underhållsdos. Hos vissa patienter kan en daglig dos på 80 mg eller högre krävas (uppdelat på flera doser).

Följande doseringsanvisningar gäller för vuxna:

Hypertoni

Vanlig dos är 40 mg furosemid en gång dagligen. I svåra fall upp till 60 mg furosemid per dag. Om terapisvaret är otillräckligt rekommenderas en kombination med något icke-diuretiskt blodtryckssänkande läkemedel.

Ödem i samband med hjärt- eller leversjukdom

Vanlig startdos för vuxna är 20–40 mg furosemid. Om det diuretiska svaret är otillräckligt kan engångsdosen fördubblas till 80 mg furosemid efter 6 timmar. Om den diuretiska effekten fortfarande är otillräcklig kan en tilläggsdos på 160 mg furosemid ges efter ytterligare 6 timmar.

Underhållsdosen är vanligen 20–80 mg furosemid dagligen.

Ödem i samband med njursjukdom

Vanlig startdos för vuxna är 40 mg furosemid. Om det diuretiska svaret är otillräckligt kan engångsdosen fördubblas till 80 mg furosemid efter 6 timmar. Om den diuretiska effekten fortfarande är otillräcklig kan en tilläggsdos på 160 mg furosemid ges efter ytterligare 6 timmar.

Underhållsdosen är vanligen 20–80 mg furosemid dagligen.

En högre dos (intravenös administrering) kan krävas vid behandling av patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med nefrotiskt syndrom måste dosen bestämmas noggrant på grund av risk för högre förekomst av biverkningar.

Pediatrik population

Vanlig startdos av oralt administrerat furosemid till spädbarn och barn är 1–3 mg/kg en gång per dag. Om det diuretiska svaret är otillräckligt efter startdosen, kan doseringen ökas med 1 eller 2 mg/kg tidigast 6–8 timmar efter den föregående dosen (maximalt 40 mg/dag).

Äldre

Dosrekommendationerna för vuxna gäller för äldre. Furosemid elimineras i allmänhet långsammare hos äldre patienter, och dosen ska därför titreras tills ett tillfredsställande terapisvar uppnås.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vid njurinsufficiens kommer en mindre mängd furosemid att nå njurtubuli. En dosökning kan vara nödvändig för att uppnå samma diuretiska effekt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosen kan emellertid behöva justeras vid måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Krav på klinisk behandlingskontroll

Noggrann kontroll av serumkalium bör utföras i början av behandlingen samt hos patienter med samtidig behandling med hjärtglykosider, såsom digoxin (se även avsnitt 4.4).

Behandlingens längd

Behandlingens längd beror på sjukdomens natur och svårighetsgrad.

Administreringssätt

För oral administrering. Det rekommenderas att Furosemid Omet Pharma tabletterna tas på fastande mage, tillsammans med en riklig mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

Furosemid är kontraindicerat i följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot sulfonamider, sulfonamidderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Patienter som är allergiska mot sulfonamider kan uppvisa korsallergi mot furosemid.
- njursvikt med anuri som inte svarar på furosemidbehandling
- hotande eller manifest leverkoma förknippad med leverencefalopati
- grav hypokalemi
- grav hyponatremi
- hypovolemi eller dehydrering (med eller utan samtidig hypotoni) (se avsnitt 4.4)
- ammande kvinnor (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann kontroll krävs i följande fall:

- hypotoni
- patienter för vilka ett uttalat blodtrycksfall utgör en särskild risk, t.ex. patienter med cerebrovasculära perfusionsstörningar eller kranskärlssjukdom
- patienter hos vilka latent diabetes kan bli manifest eller diabetiker vars insulinbehov kan öka (regelbunden kontroll av blodglukosvärdet)
- patienter med gikt (regelbunden kontroll av urinsyra i serum)
- hepatorenalt syndrom (snabbt progredierande njursvikt i kombination med svår leversjukdom, t.ex. levercirros)
- hypoproteinemi, t.ex. i samband med nefrotiskt syndrom (effekten av furosemid kan försvagas och ototoxiciteten potentiëras). Noggrann dositering krävs.
- prematura spädbarn (risk för utveckling av nefrokalcinos/njursten; njurfunktionen måste övervakas och ultraljudsundersökning av njurarna måste utföras).

Särskild försiktighet och/eller dosminskning krävs i följande fall:

Hypotoni och/eller hypovolemi

Symtomatisk blodtryckssänkning, som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet, kan inträffa hos patienter (särskilt äldre) som behandlas med furosemid, patienter som även står på andra läkemedel som kan orsaka blodtryckssänkning och patienter med andra medicinska tillstånd som medför risk för blodtryckssänkning (se avsnitt 4.3). Vid behov ska åtgärder vidtas för att korrigera hypotoni eller hypovolemi innan behandling inleds.

Prematura spädbarn

Hos prematura spädbarn med andnödssyndrom kan en diuretisk behandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för kvarstående *ductus arteriosus* Botalli.

Nedsatt miktionsförmåga

Utsöndringen av urin måste säkerställas. Patienter med partiell obstruktion av urinutflödet, såsom patienter med benign prostatahyperplasi eller nedsatt miktionsförmåga, kan löpa ökad risk för utveckling av akut urinretention och kräver noggrann övervakning. Furosemid får endast användas hos patienter med nedsatt miktionsförmåga (t.ex. benign prostatahyperplasi) under förutsättning att

diuresen inte är nedsatt, eftersom plötslig polyuri kan leda till urinretention med övertänjning av blåsan.

Elektrolytrubbningar

Risken för hypokalemi bör observeras särskilt i början av behandlingen och hos patienter som samtidigt behandlas med digitalis. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tendens till elektrolytbrist. Regelbunden kontroll av natrium, kalium, kalcium, bikarbonat, urinsyra, blodglukos och kreatinin i serum rekommenderas generellt vid långtidsbehandling med furosemid. Särskilt noggrann kontroll krävs hos patienter med hög risk att utveckla elektrolytrubbningar eller vid fall av betydande övrig vätskeförlust. Hypovolemi eller dehydrering samt betydande elektrolyt- eller syra-bas-balansrubbningar måste korrigeras. Det kan bli nödvändigt att temporärt avbryta behandlingen med furosemid.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling med furosemid är en kaliumrik kost alltid indikerad (t.ex. potatis, bananer, tomater, spenat, torkade frukter). Ibland rekommenderas kaliumtillskott i form av läkemedel. I övriga fall (exempelvis levercirros) är det indicerat att förebygga hypokalemi och metabolisk alkalos genom användning av kaliumsparande läkemedel.

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens kommer en mindre mängd furosemid att nå njurtubuli. En dosökning kan vara nödvändig för att uppnå samma diuretiska effekt.

Viktminskning

Den viktminskning som följer av den ökade urinutsöndringen bör inte överskrida 1 kg/dygn, oberoende av den utsöndrade urinmängden.

Störningar som rör immunsystemet

Det finns risk för exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus (SLE).

Samtidig behandling med risperidon

I placebokontrollerade studier med risperidon hos äldre patienter med demens var mortalitetsincidensen högre hos de patienter som behandlades med furosemid plus risperidon (7,3 %, medelålder 89 år, intervall 75–97 år) än hos de patienter som behandlades 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 (främst tiaziddiuretika i låga doser) förknippades inte 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 kraftiga diuretika, ska övervägas före behandlingsbeslut fattas. Man såg ingen ökad mortalitetsincidens hos patienter som tog andra diuretika samtidigt med risperidon.

Oberoende av behandling, var dehydrering en allmän riskfaktor för mortalitet, och ska därför undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på furosemid

Vissa icke-steorida antiinflammatoriska medel (NSAID, t.ex. **indometacin** och **acetylsalicylsyra**) kan försvaga effekten av furosemid och kan orsaka akut njursvikt hos patienter med existerande hypovolemi eller dehydrering.

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.

Effekter av furosemid på andra läkemedel

Hjärtglykosider

Vid samtidig behandling med hjärtglykosider bör observeras att hjärtmuskeln känslighet för hjärtglykosider ökar om hypokalemi och/eller hypomagnesemi uppkommer under behandlingen med furosemid. Det finns en ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsades de pointes) då läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. terfenadin, vissa klass I och III antiarytmika) används samtidigt, samt i närvaro av elektrolytrubbningar.

Antihypertensiva medel

Doserna av samtidigt administrerade hjärtglykosider, andra diuretika, antihypertensiva medel eller läkemedel med blodtryckssänkande potential kan behöva justeras, eftersom ett mer betydande blodtrycksfall är att förvänta om dessa används samtidigt med furosemid. En kraftig blodtryckssänkning och försämrad njurfunktion kan observeras då angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare) eller angiotensin II-antagonister (ARB) administrerats för första gången, eller för första gången i hög dos. Furosemiddosen ska reduceras i åtminstone tre dygn, eller behandlingen med furosemid avbrytas, innan en behandling med en ACE-hämmare eller ARB-antagonist inleds eller dosen av dessa hämmare ökas.

Nefrotoxiska antibiotika

De toxiska effekterna av nefrotoxiska antibiotika (t.ex. aminoglykosider, kefalosporiner, polymyxiner) kan öka vid samtidig användning av potenta diuretika, såsom furosemid.

Njurinsufficiens kan utvecklas hos patienter som samtidigt behandlas med furosemid och höga doser av vissa kefalosporiner.

Ototoxiska antibiotika

Furosemid kan förstärka ototoxiciteten hos aminoglykosider (t.ex. kanamycin, gentamicin, tobramycin) och andra ototoxiska läkemedel. Eftersom detta kan leda till irreversibla skador, ska dessa läkemedel användas samtidigt med furosemid endast i fall där en kombination är tydligt indikerad.

Salicylater

Patienter som får behandling med salicylater i höga doser samtidigt med furosemid (t.ex. reumatiska sjukdomar) kan uppleva salicylatoxicitet vid lägre doser än vanligt på grund av kompetitiva renala utsöndringsvägar.

Litium

Precis som med andra diuretika, kan en samtidig användning av furosemid och litium leda till ökade litiumnivåer och ökade toxiska effekter av litium. Därför rekommenderas noggrann kontroll av litiumhalten i plasma, och justering av litiumdosen vid behov, för de patienter som står på denna kombination.

Risperidon

Försiktighet ska iakttas och risker och fördelar med att kombinera eller samtidigt behandla med risperidon och furosemid eller andra potenta diuretika ska övervägas innan beslut om behandling tas (se avsnitt 4.4 gällande ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt får risperidon).

Levotyroxin

Höga doser furosemid kan inhibera bindningen av sköldkörtelhormoner till hormonbindande transportproteiner och därför initialt leda till en övergående ökning av mängden fritt sköldkörtelhormon, följt av en generell sänkning av den totala halten sköldkörtelhormon. Halten av sköldkörtelhormon ska kontrolleras.

Kloralhydrat

I enstaka fall kan intravenös administrering av furosemid inom 24 timmar efter användning av kloralhydrat leda till värmekänsla, svettningsskov, agitation, illamående, blodtryckshöjning och takykardi. Samtidig användning av furosemid och kloralhydrat ska därför undvikas.

Övriga interaktioner

Oralt administrerat **sukralfat** och furosemid ska tas med minst 2 timmars mellanrum, eftersom sukralfat minskar absorptionen av furosemid från tarmen och på så sätt minskar dess effekt.

Furosemid kan ibland minska effekten (t.ex. effekten av **diabetesläkemedel** och **pressoraminer**, såsom **adrenalin**, **noradrenalin**) och ibland öka effekten av andra läkemedel (t.ex. effekten av **salicylater**, **teofyllin** och **muskelrelaxantia av curaretyp**).

Det finns en risk för ototoxiska effekter om **cisplatin** och furosemid ges samtidigt. Dessutom kan de nefrotoxiska effekterna av cisplatin förstärkas om inte furosemid ges i låga doser (t.ex. 40 mg till en patient med normal njurfunktion) och en positiv vätskebalans upprätthålls när furosemid ges för att åstadkomma forcerad diures under cisplatinbehandling.

Effekten av furosemid kan försvagas efter samtidig administrering av **fenytoin**.

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

Samtidig administrering av **glukokortikosteroider** kan orsaka natriumretention.

Stora doser av **glukokortikosteroider**, **karbenoxolon**, **lakrits** eller **beta-2-sympatomimetika** och långvarig behandling med **laxativa**, **reboxetin** och **amfotericin** kan öka risken för uppkomst av hypokalemi.

Probenecid, **metotrexat** och andra läkemedel – som i likhet med furosemid har betydande tubulär sekretion i njurarna – kan försvaga effekten av furosemid.

Omvänt kan furosemid minska elimineringen via njurarna av dessa läkemedel. Vid högdosbehandling (särskilt med både furosemid och det andra läkemedlet) kan detta leda till förhöjda serumhalter av furosemid eller den adjuvanta medicineringen och till en förhöjd risk för biverkningar.

Samtidig användning av **ciklosporin A** och furosemid är förknippad med en ökad risk för giktarttrit till följd av furosemidinducerad hyperurikemi och en nedsättning av den renala uratutsöndringen orsakad av ciklosporin.

Hos patienter med hög risk för nefropati orsakad av kontrastmedel, kan furosemid leda till en större incidens av försämrad njurfunktion efter att de fått kontrastmedel jämfört med högriskpatienter som endast blivit intravenöst hydratiserade innan de fått kontrastmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid ska inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt (exempelvis vid hjärtsvikt hos den gravida kvinnan). Furosemid passerar placentabarriären och kan således orsaka diures hos fostret.

Furosemid passerar placentabarriären och 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 alltför begränsad för att kunna göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på embryot/fostret. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. *In utero* kan urinproduktion stimuleras hos fostret. Urolitiasis har observerats efter behandling med furosemid hos prematura spädbarn.

Furosemid ska endast användas under graviditet på uppmaning av läkare och endast i fall där ödemet inte beror på graviditeten. Diuretikabehandling av graviditetshypertoni och -ödem rekommenderas i allmänhet inte, eftersom fysiologisk hypovolemi kan induceras och placentaperfusionen minska.

Behandling under graviditet kräver kontroll av fostertillväxt.

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 nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi diskuteras för furosemid.

Amning

Furosemid utsöndras i bröstmjölk och kan hämma mjölkproduktionen. Kvinnor får därför inte behandlas med furosemid om de ammar. Vid behov ska amningen avbrytas (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Furosemid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Läkemedlet kan orsaka yrsel.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens enligt följande:

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

Organsystem / Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Hemokoncentration (som resultat av överdriven diures)
Mindre vanliga	Trombocytopeni
Sällsynta	Eosinofili, leukopeni
Mycket sällsynta	Hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos ¹
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Allergiska hud- och slemhinnereaktioner (se avsnitt "Hud och subkutan vävnad")
Sällsynta	

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Svåra anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, såsom anafylaktisk chock ² (för behandling, se avsnitt 4.9)
Metabolism och nutrition Mycket vanliga	Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus (SLE)
Vanliga	Elektrolytrubbningar (inklusive symptomatiska störningar), dehydrering och hypovolemi (särskilt hos äldre patienter), ökade blodtriglycerider
Mindre vanliga	Hyponatremi ³ och hypokloremi (särskilt vid begränsat intag av natriumklorid), hypokalemi ⁴ (särskilt när intaget av kalium samtidigt är reducerat och/eller vid förhöjda extrarenala kaliumförluster, t.ex. vid kräkningar eller långvarig diarré), förhöjt kolesterol i blodet, hyperurikemi samt giktattacker
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Sänkt glukostolerans och hyperglykemi. Kan leda till försämrat metaboliskt status hos patienter med manifest <i>diabetes mellitus</i> . Latent <i>diabetes mellitus</i> kan bli manifest (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga	Hypokalcemi ⁵ , hypomagnesemi ⁶ , metabolisk alkalos, pseudo-Bartters syndrom (i samband med missbruk och/eller långvarig användning av furosemid)
Sällsynta	Leverencefalopati hos patienter med leversvikt (se avsnitt 4.3)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Parestesi
	Yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtryckssänkning), huvudvärk
Öron och balansorgan Mindre vanliga	Vanligen reversibla hörselstörningar, särskilt hos patienter med njursvikt eller hypoproteinemi (t.ex. vid nefrotiskt syndrom) och/eller i samband med alltför snabb intravenös injektion, dövhet (ibland irreversibel)
Mycket sällsynta	Tinnitus
Blodkärl Mycket vanliga	Hypotoni inklusive ortostatisk hypotoni (mycket vanligt vid intravenös infusion, se avsnitt 4.4) ⁷
Sällsynta	Vaskulit
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Trombos (särskilt hos äldre patienter)
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 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Exantem, pruritus, urtikaria, bullöst exantem, <i>erythema multiforme</i> , bullös pemfigoid, exfoliativ dermatit, purpura, fotosensitivitet Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserat pustulöst eksem (AGEP), läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Rabdomyolys (ofta i samband med svår hypokalemi)
Njurar och urinvägar Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Förhöjt serumkreatinin Ökad urinvolymer Tubulointerstitiell nefrit Förhöjd natriumhalt i urinen, förhöjd kloridhalt i urinen, förhöjt blodurea, symtom på obstruktion av urinflödet (t.ex. vid prostatahypertrofi, hydronefros, uretärstenos) upp till urinretention med sekundära komplikationer (se avsnitt 4.4), nefrokalkinos/nefrolitiasis hos prematura spädbarn (se avsnitt 4.4), njursvikt (se avsnitt 4.5)
Medfödda och/eller genetiska störningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Ökad risk för persisterande öppetstående <i>ductus arteriosus</i> Botalli när furosemid administreras till prematura spädbarn under de första levnadsveckorna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Sällsynta	Feber

1. Tecken på agranulocytos kan omfatta feber med frossa, slemhinnereaktioner och halsont.
2. De första tecknen på anafylaktisk chock kan omfatta hudreaktioner som rodnad eller urtikaria, agitation, huvudvärk, svettning, illamående, cyanos
3. Vanliga symtom vid hyponatremi är apati, muskelspasmer, aptitlöshet, asteni, somnolens, kräkningar och förvirring.
4. Hypokalemi kan visa sig som neuromuskulära (muskelsvaghet, parestesi, pares), intestinala (kräkningar, förstoppning, flatulens), renala (polyuri, polydipsi) och kardiella (hjärtrytm- och överledningsrubbningar) symtom. Mycket stora kaliumförluster kan leda till paralytisk ileus eller störd medvetandegrad, i extrema fall t.o.m. koma.
5. Hypokalcemi kan i sällsynta fall framkalla tetani.
6. Tetani eller hjärtrytmi har observerats i sällsynta fall som följd av hypomagnesemi.
7. Vid mycket kraftig diures kan cirkulationsproblem uppkomma, ända till cirkulationskollaps, särskilt hos äldre patienter och barn. Dessa visar sig oftast som huvudvärk, yrsel, synrubbning, muntorrhet och törst, hypotoni samt ortostatisk intolerans.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror främst på omfattningen och konsekvenserna av vätske- och elektrolytförlusten. Överdoser kan leda till hypotoni, ortostatisk intolerans, elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi) eller alkalos. Kraftig vätskeförlust kan leda till uttalad hypovolemi, dehydrering, cirkulationskollaps och hemokonzentrering med ökad trombosrisk. Deliriosa tillstånd kan uppkomma vid snabb vätske- och elektrolytförlust. Anafylaktisk chock är sällsynt (symtom: ökad svettning, illamående, cyanos, uttalat blodtrycksfall, nedsatt medvetandegrad, till och med koma).

Behandling

Överdoser eller tecken på hypovolemi (hypotoni, ortostatisk intolerans) kräver omedelbart avslutande av furosemidbehandlingen.

Om överdoser skett nyligen, vidtas primära åtgärder för att behandla förgiftning såsom magsköljning och minskning av absorptionen (medicinskt kol).

I svåra fall måste patientens vitala funktioner kontrolleras och vätske-, elektrolyt- och syrabalansen, blodglukosvärdet och ämnen som utsöndras via njurarna mätas upprepade gånger, och alla eventuella korrigerande åtgärder bör vidtas.

För patienter med nedsatt miktionsförmåga (t.ex. patienter med prostatahyperplasi) måste obehindrat urinflöde säkerställas, då plötslig polyuri kan leda till urinretention och övertänjning av urinblåsan.

Behandling av hypovolemi: volymersättning

Behandling av hypokalemi: kaliumsubstitution

Behandling av cirkulatorisk kollaps: liggande kroppsläge med upphöjda ben; vid behov behandling av chock.

Akuta åtgärder vid anafylaktisk chock

Vid första tecken (t.ex. hudreaktioner som urtikaria eller rodnad, rastlöshet, huvudvärk, plötsligt ökad svettning, illamående, cyanos):

- skapa fri venväg
- förutom andra vanliga akuta åtgärder: placering med huvudet ned mot bröstet, försäkras om fria luftvägar, administrering av syrgas
- om nödvändigt ska ytterligare åtgärder vidtas, möjligen också intensivvårdande behandling (t.ex. administrering av adrenalin, vätskeersättning, **glukokortikosteroider**).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Loop-diuretika

ATC-kod: C03CA01

Verkningsmekanism

Furosemid är ett potent, korttids- och snabbverkande loop-diuretikum. Det hämmar reabsorptionen av $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ i den uppåtgående delen av Henles slynga genom blockad av jontransportören för dessa

joner. Den fraktionella utsöndringen av natrium kan uppgå till 35 % av det glomerulärt filtrerade natriumet. Ökad utsöndring av natrium leder sekundärt till ökad urinutsöndring och till ökad distaltubulär K^+ -sekretion på grund av osmotiskt bundet vatten. Utsöndringen av Ca^{2+} - och Mg^{2+} -joner ökar också. Förutom förlusterna av ovan nämnda elektrolyter kan utsöndringen av urinsyra minska, och en förskjutning av syra-basbalansen mot metabolisk alkalos kan inträffa.

Furosemid avbryter den tubuloglomerulära feedbackmekanismen vid macula densa, så att den saluretiska effekten inte försvagas.

Farmakodynamisk effekt

Furosemid leder till dosberoende stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Vid hjärtinsufficiens leder furosemid till en akut minskning av hjärtats preload genom dilatation i de venösa kapacitanskärlen. Det verkar som om denna tidiga vaskulära effekt skulle medieras genom prostaglandiner, och den kräver tillräcklig njurfunktion med aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet liksom intakt prostaglandinsyntes.

På grund av dess natriuretiska effekt minskar furosemid kärlreaktiviteten till katekolamin, som är förhöjd hos hypertensiva patienter.

Furosemid har en antihypertensiv effekt som följd av ökad utsöndring av natriumklorid och ett sänkt svar på kärlsammandragande stimuli hos de vaskulära glatta muskelcellerna samt en minskning av blodvolymen.

Den diuretiska effekten av furosemid ses inom 15 minuter efter en intravenös administrering och inom 1 timme efter oral administrering.

En dosberoende ökning av diures och natriures sågs hos friska försökspersoner som fick furosemid i doser mellan 10 och 100 mg. Effektens varaktighet hos friska frivilliga efter administrering av en intravenös dos à 20 mg furosemid är cirka 3 timmar och efter administrering av en oral dos à 40 mg cirka 3 till 6 timmar.

Hos sjuka patienter överförs förhållande mellan tubulär koncentration av fritt furosemid och bundet furosemid (fastställt genom urinutsöndringshastigheten) och dess natriuretiska effekt i en sigmoid grafik. Den minsta effektiva utsöndringshastigheten för furosemid är cirka 10 mikrogram per minut. Som en följd av detta är kontinuerlig infusion av furosemid effektivare än upprepade bolusinjektioner. Över en viss bolusdos ökar inte läkemedelseffekterna signifikant. Effekten av furosemid är nedsatt vid minskad tubulär utsöndring eller vid intratubulär bindning av läkemedlet till albumin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Furosemid är en svag karboxylsyra som främst förekommer i dissocierad form i gastrointestinalkanalen. T_{max} för en tablett à 40 mg är 1–1,5 timmar. Absorptionen uppvisar signifikant inter- och intraindividuell variation.

Biotillgängligheten av furosemid vid administrering av vanliga tabletter är cirka 50–70 %. Hos patienter påverkar den bakomliggande sjukdomen biotillgängligheten, som kan vara minskad (t.ex. nefrotiskt syndrom).

Distribution och metabolism

Furosemid är bundet till plasmaalbumin och endast liten biotransformering äger rum. Oavsett administreringsväg utsöndras 69–97 % av den aktiva formen av en radioaktivt märkt dos inom de första 4 timmarna efter att furosemid administrerats.

Eliminering

Furosemid elimineras främst via njurarna (80–90 %), en liten del av dosen utsöndras via gallan och 10–15 % av aktiviteten kan återfinnas i faeces.

Furosemid utsöndras i bröstmjolk. Det passerar placentabariären och överförs sakta till fostret så att samma koncentrationer som finns hos modern också kan konstateras hos fostret och det nyfödda barnet.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Biotillgängligheten förändras inte hos patienter med kronisk njursvikt i slutstadiet. Vid nedsatt njurfunktion är elimineringen av furosemid långsammare, och vid grav njursvikt kan dess terminala halveringstid vara upp till 24 timmar.

Vid nefrotiskt syndrom leder den lägre koncentrationen av plasmaproteiner till högre koncentrationer av obundet (fritt) furosemid. Å andra sidan är effekten av furosemid reducerad hos dessa patienter som en följd av intratubulär albuminbindning och nedsatt tubulär utsöndring.

Furosemid är dåligt dialyserbar hos patienter som genomgår hemodialys, peritoneal dialys eller CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys).

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion ökar furosemids halveringstid med 30 % till 90 %, främst på grund av den större distributionsvolymen. Inom den här patientgruppen ses dessutom en stor variabilitet för alla farmakokinetiska parametrar.

Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre

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

För tidigt födda barn och nyfödda

Hos nyfödda ses en förlängd diuretisk effekt, möjligen på grund av omogen tubulusfunktion.

Metabolismen är nedsatt om spädbarnets glukuronideringskapacitet är nedsatt. Terminal halveringstid är <12 timmar hos spädbarn med en gestationsålder på mer än 33 veckor. Hos spädbarn äldre än 2 månader är terminal clearance densamma som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

I studier med oral och intravenös administrering till olika gnagararter och hundar konstaterades låg akut toxicitet. LD₅₀ vid oral administrering är 1 050–4 600 mg/kg hos möss och råttor och 243 mg/kg hos marsvin. Hos hundar är LD₅₀ cirka 2 000 mg/kg vid oral administrering och >400 mg/kg vid intravenös administrering.

Kronisk toxicitet

Studier på råttor och hund, med doser som var 10–20 gånger större än de terapeutiska doserna hos människa, ledde till renala förändringar (bland annat fibrös degeneration och renal kalcifiering).

Ototoxicitet

Furosemid kan inverka på transportprocesserna i *stria vascularis* i innerörat och leda till en hörselnedsättning som vanligen är reversibel.

Reproduktionstoxicitet

Fertiliteten hos han- och honrättor försämrades inte vid dagliga doser à 90 mg/kg och inte heller hos han- och honmöss vid dagliga doser à 200 mg/kg.

Inga relevanta embryotoxiska eller teratogena effekter sågs efter behandling med furosemid hos ett antal olika däggdjursarter, inklusive möss, råttor, katter, kaniner och hundar. Fördröjd nedsatt njurfunktion (minskat antal differentierade glomeruli) har rapporterats hos råttavkomma efter administrering av 75 mg furosemid/kg under gestationsdagarna 7–11 och 14–18.

Furosemid passerar placentabariären och koncentrationerna i navelsträngsblod är desamma som de maternella koncentrationerna i serum. Inga missbildningar hos människa som kan vara associerade med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Erfarenheten är dock alltför begränsad för att kunna göra en avgörande bedömning av eventuell skadlig effekt på fostret. Fostrets urinproduktion kan stimuleras *in utero*.

Urolitiasis och nefrokalkinos har observerats hos för tidigt födda spädbarn till mödrar som behandlats med furosemid.

Inga studier har utförts för att utvärdera om furosemid i bröstmjolk eventuellt inverkar på spädbarn som ammas.

Mutagenicitet

Standardtest har inte uppvisat bevis på mutagenicitet.

Karcinogenicitet

Cirka 200 mg furosemid/kg (14 000 ppm) administrerades via fodret till honmöss och -råttor i två års tid. Hos möss sågs en ökad incidens för adenokarcinom, men detta konstaterades inte hos råttor.

Doserna var signifikant högre än de terapeutiska doser som är avsedda för människa. Dessutom var tumörerna morfologiskt sett identiska med de spontant uppkomna tumörer som sågs hos 2–8 % av kontrollgruppens djur.

Därmed verkar det osannolikt att den ökade tumörincidensen skulle vara av betydelse för behandlingen av människor. Det finns inga bevis för ökad incidens av adenokarcinom hos människomödrar efter en behandling med furosemid. En karcinogenitetsklassificering för furosemid hos människa kan inte göras på basen av de epidemiologiska studieresultat som finns att tillgå.

I en karcinogenicitetsstudie gavs furosemid i doser på 15 mg och 30 mg/kg dagligen till råttor. Hos hanråttor i gruppen som fick 15 mg/kg, men inte i gruppen som fick 30 mg/kg, sågs en marginell ökning i förekomsten av sällsynta tumörer. Detta fynd ses som en tillfällighet.

Nitrosamininducerad cancer i urinblåsan hos råttor tydde inte på att furosemid skulle vara en promotor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

20 mg: 2 år.

40 mg: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig PVDC-överdragen blister av PVC/Aluminium: 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Omet Pharma AB
Tippvägen 2.
296 35 Åhus
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg MTnr: 66494

40 mg MTnr: 66495

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-11