

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Mindum 40 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 40 mg furosemid.

Hjälpämne med känd effekt: 105,0 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, rund tablett, slät på ena sidan och märkt med F 40 på den andra sidan (F och 40 är åtskilda av en brytskåra) (storlek: ca 8 mm i diameter).

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

Den vanliga startdosen för vuxna är 20-40 mg dagligen. Dosen kan emellertid behöva justeras individuellt tills effektiv dos uppnås.

Följande doseringsriktlinjer gäller för vuxna:

Hypertoni

Vanlig dos är 40 mg furosemid en gång dagligen, i allvarliga fall upp till 60 mg furosemid per dag. Vid otillräckligt svar rekommenderas kombination med icke-diuretiska antihypertensiva.

Ödem förknippat med hjärt- eller leversjukdomar

Den vanliga startdosen för vuxna är 20-40 mg furosemid. Om det diuretiska svaret inte är tillfredsställande kan enkeldosen dubblas till 80 mg furosemid efter 6 timmar. Om diuresen

fortfarande är otillräcklig kan en extra dos på 160 mg furosemid ges efter ytterligare 6 timmar.

Den dagliga underhållsdosen är vanligen 40-80 mg furosemid.

Ödem förknippat med njursjukdomar

Den vanliga startdosen för vuxna är 40 mg furosemid. Om det diuretiska svaret inte är tillfredsställande kan enkeldosen dubblas till 80 mg furosemid efter 6 timmar. Om diuresen fortfarande är otillräcklig kan en extra dos på 160 mg furosemid ges efter ytterligare 6 timmar.

Den dagliga underhållsdosen är vanligen 40-80 mg furosemid.

Högre dos (i.v. administrering) kan krävas hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med nefrotiskt syndrom måste dosen bestämmas noggrant på grund av risk för högre förekomst av biverkningar.

Pediatrisk population

Den vanliga startdosen för peroralt furosemid till spädbarn och barn är 2 mg/kg kroppsvikt, givet som en enkeldos. Om det diuretiska svaret inte är tillfredsställande efter startdosen kan dosen ökas med 1 eller 2 mg/kg, ej tidigare än 6 till 8 timmar efter den föregående dosen (maximalt 40 mg dagligen).

Äldre

Dosrekommendationerna för vuxna gäller. Furosemid elimineras i allmänhet långsammare hos äldre patienter; dosen bör titreras tills tillfredsställande svar uppnås.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurinsufficiens kommer mindre mängd furosemid att nå njurkanalerna. 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.

Administreringssätt

Rekommendationen är att Mindum-tabletterna tas på fastande mage och med riklig mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter som är allergiska mot sulfonamider kan uppvisa korsöverkänslighet mot furosemid.
- Njursvikt med anuri som inte svarar på furosemid
- Koma och hotande leverkoma med leverencefalopati
- Grav hypokalemi
- Grav hyponatremi
- Hypovolemi eller dehydrering
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Urinutsöndringen måste säkerställas. Patienter med partiellt hinder i urinutflödet, t.ex. patienter med prostatahypertrofi eller nedsatt miktionsförmåga, löper ökad risk att utveckla akut retention och måste kontrolleras noggrant.

Där det är indikerat bör åtgärder vidtas för att korrigera hypotension eller hypovolemi innan behandlingen startar.

Speciellt noggrann kontroll krävs av:

- patienter med hypotension
- patienter där ett uttalat blodtrycksfall utgör en risk
- patienter där latent diabetes kan bli manifest eller där insulinbehovet hos diabetespatienter kan öka (regelbundna kontroller av blodglukosvärden)
- patienter med gikt (regelbundna kontroller av urinsyra i serum)
- patienter med hepatorenalt syndrom
- patienter med hypoproteinemi, t.ex. förknippat med nefrotiskt syndrom (effekten av furosemid kan försvagas och ototoxiciteten förstärkas). Noggrann dositering krävs.
- prematura spädbarn (risk för utveckling av nefrokalcinos/nefrolitiasis, kontroll av njurfunktionen är nödvändig och ultraljudsundersökning av njurarna ska genomföras).

Särskild försiktighet och/eller minskad dos krävs:

Symtomatisk blodtryckssänkning som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, i synnerhet hos äldre patienter, patienter som även står på andra läkemedel som kan orsaka blodtryckssänkning och patienter med andra medicinska tillstånd som medför risk för blodtryckssänkning.

Pediatrisk population

Hos prematura spädbarn med respiratoriskt distressyndrom kan behandling med furosemid under de första levnadsveckorna öka risken för kvarstående ductus arteriosus Botalli.

Försiktighet bör iaktas hos patienter som löper risk att utveckla elektrolytbrist. Regelbunden kontroll av serumnatrium, kalium, kalcium, bikarbonat, urinsyra, blodglukoshalter och kreatinin rekommenderas i allmänhet under behandling med furosemid. Speciellt noggrann kontroll krävs hos patienter som löper hög risk att utveckla elektrolytobalans eller vid signifikant ytterligare vätskeförlust. Hypovolemi eller dehydrering liksom andra tecken på signifikanta elektrolyt- och syra/basstörningar måste korrigeras. Detta kan kräva tillfällig utsättning av furosemid.

Under långtidsbehandling med furosemid är en kaliumrik diet alltid indikerad (t.ex. potatis, bananer, tomat, spenat, torkad frukt). Ibland rekommenderas medicinsk substitution av kalium. I andra fall (t.ex. levercirros) är det indicerat att förhindra hypokalemi och metabolisk alkalos genom administrering av ett kaliumsparande medel.

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

Behandlingstiden beror på sjukdomens natur och allvarlighet.

Risk finns för försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus.

Samtidig användning av risperidon

I placebokontrollerade prövningar 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 iaktas och risker och nytta med denna kombination eller med samtidig behandling med andra starka diuretika ska övervägas före behandlingsbeslutet. 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).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta, ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter på furosemid av andra läkemedel

Vissa **icke-steroida anti-inflammatoriska medel** (t.ex. indometacin, acetylsalicylsyra) kan försvaga verkan av furosemid och orsaka akut njursvikt vid redan 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

Hjärtglukosider

Vid samtidig behandling med hjärtglukosider bör man ta hänsyn till att om hypokalemi och/eller hypomagnesemi utvecklas under behandling med furosemid ökar känsligheten för hjärtglukosider i myokardiet. Det finns ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsades de pointes) då läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet (t.ex. terfenadin, vissa antiarytmika i klass I och III) används samtidigt och vid elektrolytobalans.

Antihypertensiva medel

Dosen av samtidigt administrerade hjärtglykosider, diuretika, antihypertensiva medel och andra läkemedel med blodtryckssänkande potential kan behöva justeras eftersom ett kraftigare blodtrycksfall måste förväntas när de ges samtidigt med furosemid. Kraftigt blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen kan ses när en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist administrerades för första gången eller för första gången i höga doser. Furosemiddosen ska minskas under minst tre dagar, alternativt ska furosemidbehandlingen sättas ut innan behandling med en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist inleds eller dosen av dessa läkemedel ökas.

Nefrotoxiska antibiotika

De toxiska effekterna av nefrotoxiska antibiotika (t.ex. aminoglukosider, cefalosporiner, polymoxiner) kan förstärkas av samtidig administrering av starkt verkande diuretika såsom furosemid.

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

Ototoxiska antibiotika

Furosemid kan förstärka ototoxiciteten av aminoglukosider (t.ex. kanamycin, gentamicin, tobramycin) och andra ototoxiska läkemedel. Eftersom detta kan leda till irreversibel skada får dessa läkemedel endast användas tillsammans med furosemid om starka medicinska skäl föreligger.

Salicylater

Samtidig högdosbehandling med salicylater, t.ex. vid reumatiska sjukdomar, kan på grund av utsöndring via samma mekanism i njurarna ge upphov till salicylatförgiftning vid lägre doser än vanligt.

Litium

I likhet med andra diuretika kan serumhalten av litium öka då litium ges samtidigt med furosemid, vilket leder till ökad litiumtoxicitet. Därför rekommenderas att litiumhalterna kontrolleras noga och, då det är nödvändigt, att litiumdosen justeras hos patienter som står på denna kombination.

Risperidon

Försiktighet ska iakttas och risker och fördelar av att kombinera eller samtidigt behandla med furosemid eller andra starka diuretika övervägas före behandlingsbeslutet. Se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet" vad gäller ökad mortalitet hos äldre patienter med demens som samtidigt behandlas med risperidon.

Levotyroxin

Höga doser av furosemid kan inhibera bindningen av tyroidhormoner till bindande proteiner och därmed leda till en initial övergående ökning av mängden fria sköldkörtelhormoner, följt av en allmän minskning av den totala nivån för sköldkörtelhormoner. Sköldkörtelhormonnivåerna bör kontrolleras.

Kloralhydrat

I enstaka fall kan värmekänsla, svettning, agitation, illamående, blodtryckshöjning och takykardi inträffa efter intravenös administrering av furosemid inom 24 timmar efter intag av kloralhydrat. Samtidig administrering av furosemid och kloralhydrat ska därför undvikas.

Övriga

Det måste gå minst 2 timmar mellan intag av furosemid och **sukralfat** eftersom sukralfat minskar absorptionen av furosemid från tarmarna och på så sätt minskar dess effekt.

Furosemid kan ibland försvaga effekterna av andra läkemedel (t.ex. effekterna av **antidiabetika** och **pressoraminer** som **adrenalin** och **noradrenalin**) och ibland förstärka dem (t.ex. effekterna av **salicylater**, **teofyllin** och **muskellavslappnande medel av curaretyp**).

Det finns risk för ototoxiska effekter om **cisplatin** och furosemid ges samtidigt. Dessutom kan nefrotoxicitet av cisplatin förstärkas. Furosemid ska därför ges i låga doser (t.ex. 40 mg till patienter med normal njurfunktion) och det ska föreligga positiv vätskebalans då det används för att uppnå forcerad diures under cisplatinbehandling.

Samtidig administrering av **fenytoin** kan försvaga effekten av furosemid.

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

Samtidig administrering av **kortikosteroider** kan ge natriumretention.

Kortikosteroider, karbenoxolon, lakrits, beta-2-sympatomimetika i stora mängder, långvarig användning av **laxativa, reboxetin** och **amfotericin** kan öka risken för att utveckla hypokalemi.

Probenecid, metotrexat och andra produkter som liksom furosemid utsöndras via renal tubulär sekretion kan minska effekten av furosemid.

På motsatt sätt så kan furosemid minska njurutsöndringen av dessa produkter. Vid högdosbehandling (av framförallt både furosemid och det andra läkemedlet) kan detta leda till ökade serumhalter av det andra läkemedlet och en ökad risk för biverkningar.

Samtidig användning av **ciklosporin** och furosemid associeras med ökad risk för giktartit.

Hos patienter som löper hög risk för nefropati orsakad av röntgenkontrastmedel kan furosemid leda till högre incidens av försämrad njurfunktion efter att patienten fått röntgenkontrastmedel, jämfört med hos högriskpatienter som får enbart intravenös vätsketillförsel innan röntgenkontrastmedlet ges.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Furosemid ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (t.ex. vid kongestiv hjärtsvikt hos modern). Furosemid passerar placentabarriären och kan därför ge ökad diures hos fostret.

Furosemid passerar placenta och når 100 % av moderns serumkoncentration i navelsträngens blod. Inga missbildningar hos människa, vilka kan förknippas med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Det finns emellertid inte tillräcklig erfarenhet för att utesluta eventuell risk för skador på embryo/foster. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

In utero kan urinproduktion stimuleras hos fostret. Urolithiasis har observerats efter behandling med furosemid hos prematura spädbarn.

Under graviditet ska furosemid användas endast på inrådan av läkare och endast om ödemet inte är relaterat till graviditeten. Behandling med diuretika av ödem och hypertoni som orsakas av graviditet rekommenderas i allmänhet inte eftersom den fysiologiska hypovolemin kan förstärkas och placentaperfusionen kan sänkas. Behandling under graviditet kräver kontroll av fosterutvecklingen.

Om användning av furosemid är nödvändig för behandling av hjärt- eller njurinsufficiens under graviditet krävs noggrann kontroll av elektrolyter, hematokriter och fostertillväxt. Möjlig förskjutning av bilirubin från albuminbindningen, och på så sätt förhöjd risk för nukleär ikterus vid hyperbilirubinemi, diskuteras angående furosemid.

Amning

Furosemid passerar över i bröstmjolk och kan hämma laktationen. Kvinnor får därför inte behandlas med furosemid medan de ammar. Om nödvändigt ska amningen avslutas (se också avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Furosemid har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Medlet kan sätta ner psykisk reaktionsförmåga.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System-organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf-systemet		Hemo-koncentra-tion (orsakad av kraftig diures)	Trombo-cytopeni	Eosinofili Leukopeni	Hemolytisk anemi Aplastisk anemi Agranulo-cytos ¹	
Immun-systemet			Allergiska hud- och slemhinne-reaktioner (se ”Hud och subkutan vävnad”)	Svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner som anafylaktisk chock ² (för behandling se avsnitt 4.9)		Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Elektrolyt- rubbningar (även symtoma- tiska), dehydrering och hypovolemi (särskilt hos äldre patienter). Förhöjda triglycerider i blodet	Hypo- natremi ³ och hypo- kloremi (särskilt vid begränsat intag av natrium- klorid) Hypo- kalemi ⁴ (särskilt när intaget av kalium samtidigt är reducerat och/eller vid förhöjda extrarenala kalium- förluster, t.ex. vid kräkningar eller långvarig diarré) Förhöjt kolesterol i blodet Förhöjd urinsyrahalt i blodet samt gikt	Sänkt glukostole- rans och hyper- glykemi. Kan leda till försämrat metaboliskt status hos patienter med diabetes mellitus. Latent diabetes kan bli manifest (se avsnitt 4.4)			Hypokalcemi ⁵ Hypomagnes- emi ⁶ Metabolisk alkalos Pseudo- Bartters syndrom
Centrala och perifera nerv- systemet		Lever- encefalopati hos patienter med leversvikt (se avsnitt 4.3)		Parestesi		Yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtrycks- sänkning)

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan			Hörsel- rubbningar, oftast övergående, främst hos patienter med njursvikt eller hypo- proteinemi (t.ex. vid nefrotiskt syndrom) och/eller vid alltför snabb intravenös injektion. Dövhet (ibland irreversibel)		Tinnitus	
Blodkärl	Hypotoni och ortostatisk intolerans (mycket vanligt vid intravenös infusion) (se avsnitt 4.4) ⁷			Vaskulit		Tromboser (särskilt hos äldre patienter)
Magtarm- kanalen			Illamående	Kräkningar Diarré	Akut pankreatit	
Lever och gallvägar					Intra- hepatisk kolestas Förhöjda trans- aminaser	

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			Pruritus Urtikaria Exanтем Bullös dermatit Erythema multiforme Pemfigoid Exfoliativ dermatit Purpura Fotosensitivit et			Stevens- Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedels- utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv						Rabdomyolys ofta i samband med svår hypokalemi (se avsnitt 4.3)

System-organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Förhöjt kreatinin i blodet	Ökad urinvolymer		Tubulo-interstitiell nefrit		Förhöjd natriumhalt i urinen Förhöjd kloridhalt i urinen Förhöjt blodurea Symtom på urinobstruktion (t.ex. hos patienter med prostatahypertrofi, hydronefros, uretärstenos) upp till akut urinretention med sekundära komplikationer (se avsnitt 4.4) Nefrokalcinosis och/eller nefrolitiasis hos prematura spädbarn (se avsnitt 4.4) Njursvikt (se avsnitt 4.5)
Medfödda och/eller genetiska störningar						Ökad risk för persisterande ductus arteriosus Botalli vid administrering till prematura spädbarn under de första levnadsveckorna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Feber		

1 Tecken på agranulocytos kan vara feber och skakningar, slemhinnereaktioner och halsont.

- 2 De första tecknen på anafylaktisk chock kan vara hudreaktioner som rodnad eller urtikaria, agitation, huvudvärk, hyperhidros, illamående och cyanos.
- 3 Vanliga symtom vid hyponatremi är apati, muskelspasmer, nedsatt aptit, 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 förändrad medvetandegrad, i extrema fall koma
- 5 Hypokalcemi kan i sällsynta fall framkalla tetani.
- 6 Tetani och hjärtarytmi 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, synnedsättning, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdos beror primärt på omfattningen och följderna av elektrolyt- och vätskeförlust. Överdoser kan leda till hypotoni, ortostatisk intolerans, elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi) eller alkalos. Kraftig vätskeförlust kan orsaka uttalad hypovolemi, dehydrering, cirkulationskollaps och hemokoncentration med ökad risk för trombos. Vid snabb vätske- och elektrolytförlust kan delirium inträda. I sällsynta fall kan patienten drabbas av anafylaktisk chock (symtom: hyperhidros, illamående, cyanos, svår hypotoni, sänkt medvetandegrad ner till koma).

Behandling

Behandlingen ska därför inriktas mot vätskeersättning och korrigering av elektrolytobalansen. Tillsammans med förebyggande åtgärder och behandling av allvarliga komplikationer som förorsakats av sådana störningar eller av andra effekter i kroppen, kan dessa korrigerande åtgärder kräva allmän och specifik intensiv medicinsk övervakning och behandlingsåtgärder.

Det finns ingen specifik känd antidot mot furosemid. Om intaget just har ägt rum kan man försöka begränsa ytterligare systemisk absorption genom åtgärder som magsköljning eller aktivt kol.

Akuta åtgärder vid anafylaktisk chock

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

- Skapa fri venväg.
- Förutom andra vanliga akuta åtgärder: placering med huvudet ned mot bröstet, tillförsäkras om fria luftvägar, administrering av syrgas!

- Om nödvändigt ska ytterligare åtgärder vidtas, möjligen också intensivvårdande behandling (t.ex. administrering av epinefrin, vätskeersättning, glukokortikoider).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sulfonamider

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 distal-tubulär K^+ -sekretion på grund av osmotiskt bundet vatten. Utsöndringen av Ca^{2+} och Mg^{2+} joner ökas också. Förutom förlusterna av ovan nämnda elektrolyter kan utsöndringen av urinsyra minskas, 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 dilatering i de venösa kapacitanskärlen. Det verkar som om denna tidiga vaskulära effekt medieras genom prostaglandiner och kräver tillräcklig njurfunktion med aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet liksom intakt prostaglandinsyntes. På grund av den natriuretiska effekten reducerar furosemid ytterligare den vaskulära känsligheten för förhöjda katekolaminer hos hypertensiva personer.

Furosemid har en antihypertensiv effekt som följd av ökad utsöndring av natriumklorid och vaskulära glatta muskelcellers sänkta svar på kärlsammandragande stimuli, samt en minskning av blodvolymen.

Den diuretiska effekten inträffar inom 15 minuter efter intravenös administrering och inom en timme efter oral administrering.

Hos friska personer har en dosberoende ökning av diures och natriures påvisats efter doser om 10–100 mg. Effektens varaktighet hos friska försökspersoner är cirka 3 timmar efter intravenös administrering av 20 mg och 3–6 timmar efter oral administrering av 40 mg.

Hos patienter finns en S-formad relation mellan den intratubulära koncentrationen av obunden (fri) furosemid (som uppskattas genom furosemidets utsöndringshastighet i urinen) och den natriuretiska effekten. Den minsta effektiva utsöndringshastigheten för furosemid är cirka 10 $\mu\text{g}/\text{min}$. Därför är kontinuerlig infusion effektivare än intermittenta bolusinjektioner. Dessutom ökar effekten inte utöver en viss bolusdos. Effekten av furosemid minskar om den tubulära sekretionen minskas eller om ämnet är intratubulärt bundet till albumin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Furosemid är en svag karboxylsyra som främst föreligger i dissocierad form i gastrointestinala området. $T_{\max}$ är 1–1,5 timmar för en 40 mg tablett. Absorptionen uppvisar betydande variation inom och mellan individer.

Biotillgängligheten för furosemid i vanliga tabletter är cirka 50–70 %. Hos patienter påverkas biotillgängligheten av den bakomliggande sjukdomen och kan minskas (t.ex. genom 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 överförs till modersmjölken. Furosemid passerar placentabarriären och överförs långsamt till fostret, vilket gör att det förekommer hos foster och nyfödda barn i samma koncentrationer som hos modern.

Särskilda populationer

Vid nedsatt njurfunktion

Biotillgängligheten (för en 500 mg tablett) förändras inte hos patienter med terminal njursvikt. Njursvikt minskar elimineringen och den terminala halveringstiden kan vara upp till 24 timmar vid svår njursvikt.

Vid nefrotiskt syndrom orsakar den minskade koncentrationen av plasmaprotein en ökad koncentration av obunden (fri) furosemid. Å andra sidan reduceras effekten av furosemid på dessa patienter på grund av minskad sekretion och bindning till intratubulärt albumin. Furosemid har dålig dialyserbarhet för patienter vid hemodialys, peritonealdialys och CAPD (kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys).

Vid nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion ökar halveringstiden för furosemid med 30–90 %, i första hand på grund av en ökad distributionsvolym. Dessutom visar alla farmakokinetiska parametrar på stor variation i denna patientgrupp.

Hjärtsvikt, svår hypertoni, äldre

Eliminering av furosemid fördröjs på grund av nedsatt njurfunktion hos patienter med hjärtsvikt eller svår hypertoni samt hos äldre.

Prematura och nyfödda

En kvardröjande diuretisk effekt ses, eventuellt på grund av outvecklad tubulär funktion. Metabolismen minskar om spädbarnets förmåga till glukuronidering är nedsatt. Den terminala halveringstiden är <12 timmar hos spädbarn med gestationsålder över 33 veckor. Hos spädbarn över 2 månader är den slutliga termineringen samma som hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Studier med oral och intravenös administrering till olika gnagare och hundar visar låg akut giftighet. Oral LD50 är 1 050–4 600 mg/kg i möss och råttor, och 243 mg/kg i marsvin. Hos hundar är oral LD50 ca 2 000 mg/kg och intravenös LD50 >400 mg/kg.

Kronisk toxicitet

Studier på råttor och hundar, som fick 10–20 gånger den terapeutiska dosen för människor i 6 och 12 månader, ledde till njurförändringar (bl.a. fibrös degenerering och njurkalcifiering).

Ototoxicitet

Furosemid kan påverka transportprocesserna i stria vascularis i innerörat och kan leda till en, vanligen reversibel, hörselnedsättning.

Reproduktionstoxicitet

Fertiliteten hos råttor av båda könen reducerades inte vid dagliga doser på 90 mg/kg eller hos möss av båda könen vid dagliga orala doser på 200 mg/kg.

Inga relevanta embryotoxiska eller teratogena effekter observerades i en rad olika däggdjursarter, inklusive möss, råttor, katter, kaniner och hundar, efter behandling med furosemid. Fördröjd nedsatt njurfunktion (minskat antal differentierade glomeruli) har rapporterats i rättavkommor efter administrering av 75 mg/kg under dag 7–11 och dag 14–18 av dräktigheten.

Furosemid passerar placentabarriären och koncentrationen av furosemid i navelsträngsblodet är samma som moderns serumkoncentration. Inga missbildningar hos människor som kan förknippas med exponering för furosemid har hittills rapporterats. Det finns dock begränsade erfarenheter som kan användas som underlag för en slutlig utvärdering av potentiellt skadliga effekter på fostret. Fostrets urinproduktion kan stimuleras i livmodern.

Urolitiasis och nefrokalcinos har observerats hos för tidigt födda barn efter att modern behandlats med furosemid.

Inga studier har genomförts för att bedöma om spädbarn påverkas av furosemid som utsöndras i bröstmjölk.

Mutagenicitet

Standardtester har inte visat tecken på mutagenicitet.

Cancerogenitet

Cirka 200 mg/kg (14 000 ppm) furosemid gavs med maten till kvinnliga möss och honråttor i två år. Ökad förekomst av adenocarcinom hos mödrar sågs hos möss, men inte hos råttor. Dosen var betydligt högre än de terapeutiska doserna hos människor. Dessutom var dessa tumörer morfologiskt identiska med de spontant förekommande tumörer som ses i 2–8 % av kontrolldjuren.

Således verkar det osannolikt att den ökade förekomsten av tumörer är relevant för behandling av människor. Det finns inga tecken på ökad förekomst av adenocarcinom hos mödrar efter behandling med furosemid. En cancerogen klassificering av furosemid hos människor är inte möjlig utifrån tillgängliga epidemiologiska studier.

I en undersökning om cancerogenitet administrerades furosemid i doser om 15 och 30 mg/kg dagligen till råttor. Hanråttor i gruppen 15 mg/kg, men inte i gruppen 30 mg/kg, hade en marginell ökning i förekomsten av sällsynta tumörer. Detta fynd anses vara slumpmässigt.

Nitrosamininducerad cancer i urinblåsan hos råttor visade ingen indikation på att furosemid är en promotor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad stärkelse
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVDC/PVC/Aluminiumblister: 50, 56, 98, 100, 250 och 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

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

51280

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-06-11/2019-09-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-21