

23. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Furosemid ”EQL Pharma”, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29269

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Furosemid ”EQL Pharma”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 40 mg furosemid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

105,0 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

Hvid, rund tablet, glat på den ene side og mærket med F 40 på den anden side (F og 40 er adskilt af delekærv) (størrelse: Ca. 8 mm i diameter).

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

1) Behandling af ødemer relateret til

 - hjertesygdom

 - leversygdom

 - nyresygdom, herunder nefrotisk syndrom. Hos patienter med nefrotisk syndrom har behandlingen af den bagvedliggende sygdom første prioritet.

 - behandling af lungeødemer.

2) Arteriel hypertension.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den normale initialdosis for voksne er 20-40 mg daglig. Det kan muligvis være nødvendigt at foretage individuel dosisjustering, indtil den effektive dosis opnås.

**Følgende doseringsvejledning gør sig gældende for voksne**

Hypertension

Den normale dosis er 40 mg furosemid en gang daglig. I svære tilfælde op til 60 mg furosemid pr. dag. I tilfælde af utilstrækkeligt respons anbefales en kombination med ikke-diuretiske antihypertensiva.

Ødemer associeret med hjerte- eller leversygdomme

Den normale initialdosis hos voksne er 20-40 mg furosemid. Hvis den diuretiske effekt ikke er tilfredsstillende, kan enkeltdosis fordobles til 80 mg furosemid efter 6 timer. Hvis diurese stadig er utilstrækkelig, kan der gives en ekstra dosis på 160 mg furosemid efter yderligere 6 timer.

Den daglige vedligeholdelsesdosis er normalt 40-80 mg furosemid.

Ødemer associeret med nyresygdomme

Den normale initialdosis hos voksne er 40 mg furosemid. Hvis den diuretiske effekt ikke er tilfredsstillende, kan enkeldosis fordobles til 80 mg furosemid efter 6 timer. Hvis diurese stadig er utilstrækkelig, kan der gives en ekstra dosis på 160 mg furosemid efter yderligere 6 timer.

Den daglige vedligeholdelsesdosis er normalt 40-80 mg furosemid.

En højere dosis (i.v.-administration) kan være nødvendig til patienter med nyreinsufficiens.

Hos patienter med nefrotisk syndrom skal dosis fastlægges med forsigtighed på grund af en øget risiko for bivirkninger.

**Pædiatrisk population**

Den normale initialdosis af furosemid til peroral indgift hos spædbørn og børn er 2 mg/kg kropsvægt, administreret som en enkelt dosis. Hvis den diuretiske effekt ikke er tilfredsstillende efter initialdosis, kan doseringen øges med 1 eller 2 mg/kg, dog tidligst 6-8 timer efter den forrige dosis (maksimalt 40 mg daglig).

**Ældre**

Dosisanbefalingerne til voksne gælder også her. Generelt elimineres furosemid langsommere hos ældre patienter. Dosis skal titreres, indtil der opnås en tilfredsstillende respons.

**Nedsat nyrefunktion**

I tilfælde af nedsat nyrefunktion vil en mindre mængde furosemid nå tubuli renales.

Dosisforøgelse er muligvis nødvendig for at opnå den samme diuretiske effekt.

**Nedsat leverfunktion**

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med mild nedsat leverfunktion, men det kan være nødvendigt at justere dosis i tilfælde af moderat til svært nedsat leverfunktion.

Administration

Det anbefales, at Furosemid ”EQL Pharma” tabletter tages på tom mave og med rigelig væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, sulfonamider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der er allergiske over for sulfonamider, kan udvise krydsfølsomhed over for furosemid.

* Nyresvigt med anuri, der ikke responderer på furosemid
* Koma og prækoma hepaticum forbundet med hepatisk encefalopati
* Svær hypokaliæmi
* Svær hyponatriæmi
* Hypovolæmi eller dehydrering
* Amning

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Urinproduktionen skal sikres. Patienter med partiel obstruktion af urinvejen, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller vandladningsforstyrrelser, har øget risiko for at udvikle akut retention og kræver nøje monitorering.

Hvis det er indiceret, skal der tages forholdsregler for at behandle hypotension eller hypovolæmi, før der påbegyndes behandling.

Der kræves især nøje overvågning hos:

* Patienter med hypotension
* Patienter, som har risiko for et udtalt fald i blodtrykket
* Patienter hvor latent diabetes muligvis bliver manifest, eller hos diabetikere, hvor insulinbehovet kan stige (regelmæssig monitorering af blodglucoseværdier)
* Patienter med arthritis urica (regelmæssig monitorering af urinsyre i serum)
* Patienter med hepatorenalt syndrom
* Patienter med hypoproteinæmi, f.eks. forbundet med nefrotisk syndrom (effekten af furosemid svækkes muligvis og dets ototoksicitet potenseres). Forsigtig dosistitrering er påkrævet
* Præmature spædbørn (mulig udvikling af nefrocalcinose/nyresten; nyrefunktionen skal monitoreres, og der skal foretages ultralydsscanning af nyrerne).

Særlig forsigtighed og/eller dosisreduktion nødvendig:

Symptomatisk hypotension førende til svimmelhed, besvimelse eller bevidsthedstab kan forekomme hos patienter behandlet med furosemid. Det ses især hos ældre eller patienter, som får anden medicin, der kan forårsage hypotension eller patienter med andre sygdomme, som medfører en risiko for hypotension.

Pædiatrisk population

Hos præmature spædbørn med respiratorisk distress-syndrom kan diuretikabehandling med furosemid i de første uger efter fødslen øge risikoen for persisterende ductus arteriosus Botalli.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risiko for elektrolytmangel. Det anbefales sædvanligvis at foretage en regelmæssig monitorering af serumnatrium, kalium, calcium, bikarbonat, urinsyre, blodsukkerniveau og kreatinin under furosemidbehandling. Der kræves især nøje monitorering af patienter med høj risiko for at udvikle elektrolyt­forstyrrelser eller i tilfælde af signifikante, yderligere væsketab. Hypovolæmi eller dehydrering samt alle udtalte elektrolytforstyrrelser eller syre-base-forstyrrelser skal behandles. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at seponere furosemid midlertidigt.

Ved langtidsbehandling med furosemid er en kaliumrig kost altid indiceret (f.eks. kartofler, bananer, tomater, spinat, tørrede frugter). I nogle tilfælde anbefales en medicinsk kaliumerstatning. I andre tilfælde (dvs. levercirrose) er det indiceret at forebygge hypokaliæmi og metabolisk alkalose ved at administrere et kaliumbesparende middel.

I tilfælde af nyreinsufficiens vil en mindre mængde furosemid nå tubuli renales. En dosisøgning kan være nødvendig for at opnå den samme diuretiske effekt.

Behandlingens varighed afhænger af sygdommens art og sværhedsgrad.

Der er risiko for forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus.

Samtidig brug af risperidon

I placebokontrollerede forsøg med risperidon hos ældre patienter med demens blev der set en højere forekomst af mortalitet hos de patienter, der blev behandlet med furosemid og risperidon (7,3 %; gennemsnitlig alder 89 år; aldersområde 75-97 år), end hos de patienter, der blev behandlet med risperidon alene (3,1 %; gennemsnitlig alder 84 år; aldersområde 70-96 år) eller med furosemid alene (4,1 %; gennemsnitlig alder 80 år; aldersområde 67-90 år). Samtidig brug af risperidon og andre diuretika (især thiaziddiuretika i lave doser) var ikke forbundet med lignende observationer.

Der er ikke blevet identificeret nogen patofysiologisk mekanisme, der kan forklare denne observation, og der blev ikke set noget konsekvent dødsårsagsmønster. Ikke desto mindre skal der udvises forsigtighed, og risiciene og fordelene ved denne kombination eller samtidig behandling med andre potente diuretika skal overvejes, før der tages en beslutning om eventuel brug. Der var ingen øget forekomst af mortalitet blandt de patienter, der tog andre diuretika samtidig med risperidon.

Uanset behandling var dehydrering en generel risikofaktor for mortalitet. Dehydrering skal derfor undgås hos ældre patienter med demens (se pkt. 4.3).

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase Deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Andre lægemidlers effekt på furosemid**

Nogle *non-steroide antiinflammatoriske farmaka* (f.eks. indometacin, acetylsalicylsyre) kan nedsætte virkningen af furosemid, og hos patienter med allerede eksisterende hypovolæmi eller dehydrering kan de forårsage akut nyresvigt.

*Aliskiren* nedsætter plasmakoncentrationen af oralt indgivet furosemid. Der kan observeres en nedsat effekt af furosemid hos patienter behandlet med både aliskiren og oral furosemid, og det anbefales at monitorere for nedsat diuretisk effekt og justere dosis i overens­stemmelse hermed.

**Furosemids effekt på andre lægemidler**

Hjerteglykosider

Ved samtidig behandling med hjerteglykosider skal der tages højde for, at myokardiets følsomhed over for hjerteglykosider øges, hvis der under behandling med furosemid udvikles hypokaliæmi og/eller hypomagnesæmi. Der er øget risiko for ventrikulære arytmier (herunder Torsade de pointes) ved samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage forlængelse af QT-intervallet (f.eks. terfenadin, nogle klasse I- og klasse III-antiarytmika), samt ved forekomst af elektrolytforstyrrelser.

Antihypertensiva

Det kan være nødvendigt at justere doseringen af samtidigt administrerede hjerte­glykosider, diuretika, antihypertensiva eller andre lægemidler med blodtrykssænkende potentiale, idet der må forventes et mere udtalt blodtryksfald ved samtidig administration af furosemid. Der er rapporteret om kraftigt blodtryksfald og forværring af nyrefunktionen hvis en ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptorantagonist administreres for første gang eller for første gang i høj dosis. Dosen af furosemid skal nedsættes i mindst tre dage, eller furosemid skal stoppes, inden behandlingen med ACE-hæmmeren eller angiotensin II-receptoragonisten påbegyndes, eller inden dosen deraf øges.

Nefrotoksiske antibiotika

De toksiske effekter ved nefrotoksiske antibiotika (f.eks. aminoglykosider, cefalosporiner, polymyxiner) øges muligvis ved samtidig administration af potente diuretika som furosemid.

Patienter, der er i samtidig behandling med furosemid og høje doser af visse cefalosporiner, kan udvikle nyreinsufficiens.

Ototoksiske antibiotika

Furosemid potenserer muligvis ototoksiciteten af aminoglykosider (f.eks. kanamycin, gentamicin, tobramycin) og andre ototoksiske lægemidler. Eftersom dette kan føre til irreversibel skade, må disse lægemidler kun anvendes sammen med furosemid på tvingende indikation.

Salicylater

Patienter, som får høje doser af salicylater samtidigt med furosemid, f.eks. ved gigtsygdom, kan opleve salicylattoksicitet ved lavere doser på grund af kompetitive, renale ekskretionssteder.

Lithium

Ligesom med andre diuretika øges serumlithiumniveauerne muligvis, når der administreres lithium samtidigt med furosemid, hvilket resulterer i øget lithiumtoksicitet. Det anbefales derfor, at lithiumniveauet overvåges nøje og at lithiumdosis om nødvendigt justeres hos patienter, der får denne kombination.

Risperidon

Der skal udvises forsigtighed, og der skal tages højde for risiciene og fordelene ved kombinationen eller samtidig behandling med furosemid eller andre potente diuretika, før der tages en beslutning om eventuel brug. Se pkt. 4.4 vedrørende øget mortalitet hos ældre demenspatienter, der får samtidig behandling med risperidon.

Levothyroxin

Høje doser af furosemid kan hæmme bindingen af thyreoideahormoner til bindingsproteiner og dermed føre til en initial forbigående stigning i mængden af frit thyreoideahormon, efterfulgt af et generelt fald i det samlede niveau af thyreoideahormon. Thyroideahormonniveauerne bør overvåges.

Chloralhydrat

I enkeltstående tilfælde kan der opstå varmefornemmelse, svedudbrud, uro, kvalme, blodtryksstigning og takykardi efter intravenøs administration af furosemid inden for 24 timer efter indtagelse af chloralhydrat. Samtidig administration af furosemid og chloralhydrat skal derfor undgås.

Andre lægemidler

Peroral furosemid og *sukralfat*skal indtages med mindst to timers interval, da sukralfat nedsætter den intestinale absorption af furosemid, så effekten herved reduceres.

Furosemid kan nogle gange nedsætte virkningen af andre lægemidler (f.eks. virkningen af *antidiabetika og pressoraminer såsom adrenalin og noradrenalin*) og i nogle tilfælde potensere dem (f.eks. virkningen af *salicylater, theophyllin og muskelrelaksantia af kuraretypen*).

Hvis *cisplatin* og furosemid administreres samtidigt, er der risiko for ototoksiske effekter. Derudover kan cisplatins nefrotoksicitet muligvis øges, hvis furosemid ikke administreres i lave doser (f.eks. 40 mg hos patienter med normal nyrefunktion) og med positive væskebalancer, når det bruges til at opnå tvungen diurese under behandlingen med cisplatin.

Der kan forekomme en nedsat virkning af furosemid ved samtidig behandling med *phenytoin*.

Samtidig administration af *carbamazepin eller aminoglutethimid* kan øge risikoen for hyponatriæmi.

Samtidig administration af *kortikosteroider* forårsager muligvis natriumretention.

Risikoen for at udvikle hypokaliæmi øges muligvis ved brug af *kortikosteroider*, *carbenoxolon, lakrids, beta-2-sympatomimetika* i store mængder, langvarig brug af *laksativer, reboxetin og amfotericin*.

*Probenecid, methotrexat* og andre produkter, der, på samme måde som furosemid, gennemgår en udtalt renal tubulær sekretion, reducerer muligvis effekten af furosemid.

Omvendt nedsætter furosemid muligvis disse produkters renale elimination. Højdosisbehandling (især af både furosemid og de andre lægemidler) kan medføre forhøjede serumniveauer og en større risiko for bivirkninger på grund af furosemid eller det lægemiddel, der administreres samtidigt.

Samtidig brug af *ciclosporin* og furosemid er forbundet med en øget risiko for urinsyregigt.

Hos patienter med stor risiko for kontraststofinduceret nefropati, kan furosemid medføre en øget forekomst af forværringer i nyrefunktionen efter administration af *kontraststof*, sammenlignet med højrisikopatienter, der kun fik intravenøs hydrering inden administration af kontraststof.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Furosemid må ikke anvendes under graviditet, med mindre det er strengt nødvendigt (f.eks. i tilfælde af maternel hjerteinsufficiens). Furosemid passerer placentabarrieren og kan derfor forårsage øget diurese hos fosteret.

Furosemid passerer placenta og når 100 % af den maternelle serumkoncentration i navleblod. Hidtil er der ikke rapporteret om misdannelser hos mennesker, som kan være forbundet med eksponeringen af furosemid. Der foreligger imidlertid utilstrækkelig dokumentation, som kan give en endelig vurdering af en mulig skadelig effekt på embryonet/fostret. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Fostrets urinproduktion i uterus kan blive stimuleret. Der er observeret urolithiasis efter behandling med furosemid hos præmature spædbørn.

Furosemid må kun anvendes under graviditet efter lægens anbefaling og må kun anvendes, hvis ødemet ikke er relateret til graviditeten. Diuretikabehandling af ødemer og hypertension, forårsaget af graviditet, anbefales generelt ikke, eftersom den fysiologiske hypovolæmi kan forværres og den placentale perfusion muligvis reduceres. Behandling under graviditet kræver monitorering af fostrets vækst.

Hvis brugen af furosemid er nødvendig til behandling af hjerte- eller nyreinsufficiens under graviditet, skal der foretages nøje monitorering af elektrolyt-, hæmatokritværdier og fostrets vækst. Mulig fortrængning af bilirubin fra albuminbindingen og dermed øget risiko for icterus nuclearis i hyperbilirubinæmi drøftes for furosemid.

Amning

Furosemid passerer over i modermælken og kan hæmme amning. Kvinder må derfor ikke behandles med furosemid, hvis de ammer. Hvis det er nødvendigt, skal amningen ophøre (se også pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Furosemid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Lægemidlet kan svække patientens agtpågivenhed.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningernes hyppighed er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig: (≥1/10), almindelig: (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig: (≥1/1000 til <1/100), sjælden: (≥1/10,000 til <1/1000), meget sjælden: (<1/10,000), ikke kendt ((kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| **System-organklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Hyppighed ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | Hæmo-koncen-tration (som følge af udtalt diurese). | Trombo-cytopeni. | Eosinofili.Leukopeni. | Hæmolytisk anæmi.Aplastisk anæmi.Agranulo-cytose1. |  |
| **Immun-systemet** |  |  | Allergiske hud- og slimhinde-reaktioner (se ’Hud og subkutane væv’). | Svære anafylaktiske og anafylak-toide reaktioner, såsom anafylaktisk shock2 (se pkt. 4.9 vedrørende behandling). |  | Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythemato-sus. |
| **Meta-bolisme og ernæring** | Elektrolyt-forstyrrelser (herunder sympto-matiske), dehydrering og hypovolæmi (især hos ældre patienter).Øget niveau af triglycerider i blodet.  | Hypo-natriæmi3 og hypo-chloræmi (især hvis tilførslen af natrium-chlorid er begrænset).Hypo-kaliæmi (især ved samtidigt nedsat kalium-tilførsel og/eller øgede ekstrarenale kaliumtab, f.eks. i tilfælde af opkastning eller kronisk diarré).Øget niveau af kolesterol i blodet.Øget niveau af urinsyre i blodet og urinsyregigt. | Nedsat glucose-tolerans og hyper-glykæmi.Dette kan medføre en forværring af den metaboliske status hos patienter med diabetes mellitus. Latent diabetes mellitus kan blive manifest (se pkt. 4.4). |  |  | Hypo-calcæmi.5Hypo-magnesi-æmi.6Metabolisk alkalose. Pseudo-Bartter syndrom. |
| **Nerve-systemet** |  | Hepatisk encefalopati hos patienter med lever-insufficiens (se pkt. 4.3). |  | Paræstesi. |  | Svimmelhed, besvimelse og bevidstheds-tab (forårsaget af sympto-matisk hypotension) |
| **Øre og labyrint** |  |  | Hørefor-styrrelser, oftest af forbigående karakter og overvejende hos patienter med nyresvigt eller hypo-proteinæmi (f.eks. i tilfælde af nefrotisk syndrom) og/eller efter for hurtig intravenøs injektion.Døvhed (undertiden irreversibel) |  | Tinnitus. |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypotension og ortostatisk dysregule-ring (meget almindelig efter intravenøs infusion) (se pkt. 4.4.)7 |  |  | Vasculitis. |  | Tromboser (især hos ældre patienter). |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  | Kvalme. | Opkastning.Diarré.  | Akut pankreatitis. |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Intrahepatisk kolestase.Øgede trans-aminaser. |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Pruritus.Urticaria.Eksantem. Bulløs dermatitis.Erythema multiforme.Pemfigoid reaktion.Eksfoliativ dermatitis. Purpura.Lysoverføl-somhed. |  |  | Stevens-Johnsons syndrom.Toksisk epidermal nekrolyse.Akut generaliseret eksantema-tøs pustulose (AGEP).Lægemiddel-udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  |  | Rhabdomyo-lyse, ofte i forbindelse med alvorlig hypokaliæmi (se pkt. 4.3). |
| **Nyrer og urinveje** | Øget blodkreatinin.  | Øget urinvolumen. |  | Tubulo-interstitiel nefritis. |  | Øget natrium i urinen.Øget chlorid i urinen.Øget niveau af urinstof i blodet.Symptomer på urinvejs-obstruktion (f.eks. hos patienter med prostata-hypertrofi, hydro-nefrose, ureter-stenose) op til akut urinretention med sekundære komplika-tioner (se pkt. 4.4).Nefro-calcinose og/eller nyresten hos for tidligt fødte børn (se pkt. 4.4).Nyresvigt(se pkt. 4.5). |
| **Medfødte, familiære og genetiske sygdomme**  |  |  |  |  |  | Øget risiko for persiste-rende ductus arteriosus Botalli ved admini-stration til præmature spædbørn i de første uger efter fødslen. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** |  |  |  | Feber. |  |  |

1 Tegnene på agranulocytose kan være feber og rysten, slimhindereaktioner og ondt i halsen.

2 De første tegn på et anafylaktisk shock kan være hudreaktioner, såsom rødme eller urticaria, uro, hovedpine, hyperhidrose, kvalme og cyanose.

3 Almindeligt observerede symptomer på hyponatriæmi er apati, muskelspasmer, nedsat appetit, asteni, døsighed, opkastning og forvirring.

4 Hypokaliæmi kan manifestere sig som neuromuskulære (muskelsvaghed, paræstesi, parese), intestinale (opkastning, forstoppelse, flatulens), renale (polyuri, polydipsi) og kardielle (forlænget PR-interval og ledningsforstyrrelser) symptomer. Svære kaliumtab kan medføre paralytisk ileus eller ændret mentalstatus, i ekstreme tilfælde med koma.

5 Hypokalcæmi kan i sjældne tilfælde forårsage tetani.

6 Der er i sjældne tilfælde set tetani eller hjertearytmier som følge af hypomagnesiæmi.

7 Ved kraftig diurese kan der opstå kredsløbsproblemer op til kredsløbskollaps, især hos ældre patienter og børn. Disse viser sig hovedsageligt som hovedpine, vertigo, nedsat syn, mundtørhed og tørst, hypotension og ortostatisk dysregulering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på en overdosis

Det kliniske billede af akut eller kronisk overdosering afhænger primært af omfanget af og følgerne af elektrolyt- og væsketab. Overdosering kan medføre hypotension, ortostatisk dysregulering, elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypochloræmi) eller alkalose. Kraftigt væsketab kan medføre udtalt hypovolæmi, dehydrering, kredsløbskollaps og hæmokoncentration med øget risiko for trombose. I tilfælde af hurtig væske- og elektrolytdepletering kan der udvikles deliristiske tilstande. I sjældne tilfælde kan der opstå et anafylaktisk shock (symptomer: Hyperhidrose, kvalme, cyanose, svær hypotension, bevidsthedsforstyrrelser op til koma).

Behandling

Behandling skal derfor sigte mod væskesubstitution og behandling af elektrolytforstyrrelse. Sammen med forebyggelse og behandling af alvorlige komplikationer, forårsaget af sådanne forstyrrelser eller af andre effekter på kroppen, kan denne behandling gøre det nødvendigt at foretage en generel og specifik intensiv, medicinsk overvågning og iværksætte behandlingsmæssige tiltag.

En specifik antidot til furosemid kendes ikke. Hvis indtagelse er sket for nylig, kan det forsøges at begrænse yderligere systemisk absorption af det aktive stof ved ventrikeltømning eller tiltag, som er beregnet på at nedsætte absorption (f.eks. aktivt kul).

Førstehjælp i tilfælde af anafylaktisk shock

Ved de første tegn (f.eks. hudreaktioner som urticaria eller rødmen, rastløshed, hovedpine, pludselig, kraftig perspiration, kvalme, cyanose):

* Skab venøs adgang.
* Ud over almindelig førstehjælp, placering med hovedet ned mod brystet, sikring af frie luftveje, tilførsel af ilt.
* Hvis det er nødvendigt, skal der iværksættes yderligere foranstaltninger – muligvis også intensiv behandling – (bl.a. administration af adrenalin, volumensubstitution, glukokortikoider).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Sulfonamider, usammensatte, ATC-kode: C03CA01.

Virkningsmekanisme

Furosemid er et potent, kortvarigt og hurtigtvirkende loop-diuretikum. Det hæmmer reabsorptionen af Na+/2Cl-/K+ i den ascenderende gren af Henles slynge ved at blokere ioncarrieren af disse ioner. Den fraktionerede natriumudskillelse kan udgøre op til 35 % af det glomerulært filtrerede natrium. Øget natriumudskillelse fører sekundært til øget urinudskillelse samt øget distal-tubulær K+-sekretion på grund af osmotisk bundet vand. Udskillelsen af Ca2+- og Mg2+-ioner er også øget. Ud over tabet af ovennævnte elektrolytter kan udskillelsen af urinsyre være reduceret, og der kan opstå en forskydning i syre-base-balancen i retning af metabolisk alkalose.

Furosemid afbryder den tubuloglomerulære feedback-mekanisme ved macula densa, så den saluretiske virkning ikke svækkes.

Farmakodynamisk virkning

Furosemid medfører dosisafhængig stimulering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. I tilfælde af hjerteinsufficiens bevirker furosemid en akut reduktion i preload gennem dilatation af de venøse kapacitetskar. Denne tidlige vaskulære effekt synes at blive medieret af prostaglandiner og kræver tilstrækkelig nyrefunktion med aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet samt intakt prostaglandinsyntese. Som følge af den natriuretiske virkning sænker furosemid yderligere den vaskulære følsomhed for katekolaminer, der er forhøjet hos hypertonikere.

Furosemid har en antihypertensiv virkning som følge af øget udskillelse af natriumklorid og de vaskulære glatte muskelcellers nedsatte respons overfor vasokonstriktive stimuli samt et fald i blodvolumen.

Den diuretiske virkning indtræder inden for 15 minutter efter intravenøs indgift og inden for 1 time efter oral administration.

Hos raske forsøgspersoner er påvist en dosisafhængig stigning i diurese og natriurese efter doser på 10-100 mg. Virkningsvarigheden hos raske forsøgspersoner er ca. 3 timer efter intravenøs indgift af 20 mg samt 3-6 timer efter oral indgift af 40 mg.

Hos patienter er der en S-formet sammenhæng mellem den intratubulære koncentration af ubundet (frit) furosemid (estimeret ved hjælp af furosemids udskillelseshastighed med urinen) og den natriuretiske virkning. Furosemids minimale effektive udskillelseshastighed er ca. 10 µg/min. Derfor er kontinuerlig infusion mere effektiv end intermitterende bolusinjektioner. Desuden stiger effekten ikke yderligere over en vis bolusdosis. Furosemids virkning reduceres, hvis den tubulære sekretion nedsættes eller stoffet intratubulært bindes til albumin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Furosemid er en svag carboxylsyre, som hovedsageligt findes i dissocieret form i mave-tarm-kanalen. Tmax er 1-1,5 time for en 40 mg tablet. Absorptionen udviser betydelig inter- og intraindividuel variation.

Furosemids biotilgængelighed i konventionelle tabletter er ca. 50-70 %. Hos patienter påvirkes biotilgængeligheden bl.a. af den tilgrundliggende sygdom og kan reduceres (f.eks. ved nefrotisk syndrom).

Fordeling og biotransformation

Furosemid er bundet til plasmaalbumin, og biotransformationen er beskeden. Der udskilles 69-97 % af en radiomærket dosis i løbet af de første fire timer efter administration af furosemid, uafhængigt af administrationsvej.

Elimination

Furosemid udskilles hovedsageligt via nyrerne (80-90 %). En lille del af dosis udskilles via galden, og 10-15 % af stoffet genfindes i fæces.

Furosemid udskilles i modermælken. Furosemid passerer placentabarrieren og overføres langsomt til fosteret, så det hos fosteret og den nyfødte genfindes i samme koncentrationer som hos moderen.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*Biotilgængeligheden (af 500 mg tablet) ændres ikke hos patienter med terminal nyreinsufficiens. Ved nyreinsufficiens nedsættes eliminationen, og den terminale halveringstid kan være op til 24 timer ved svær nyreinsufficiens.

Ved nefrotisk syndrom medfører den nedsatte plasmaproteinkoncentration en øget koncentration af ubundet (frit) furosemid. På den anden side nedsættes effekten af furosemid hos disse patienter pga. nedsat sekretion samt binding til intratubulært albumin.

Furosemid er dårligt dialyserbart hos patienter i hæmodialyse, peritonealdialyse og CAPD (kontinuerlig ambulant peritonealdialyse).

*Nedsat leverfunktion*

Ved leverinsufficiens er halveringstiden øget 30-90 %, primært som følge af et større fordelingsvolumen. Desuden udviser alle farmakokinetiske parametre en bred variation i denne patientgruppe.

*Kongestiv hjerteinsufficiens, svær hypertension, ældre*

Eliminationen er mindsket pga. nedsat nyrefunktion hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær hypertension samt hos ældre.

*Præmature og nyfødte*

 Der ses en vedvarende diuretisk effekt, muligvis på grund af en uudviklet tubulifunktion.

Metaboliseringen reduceres, hvis spædbarnets kapacitet til glukuronering er forringet. Terminal halveringstid er <12 timer hos spædbørn med gestationsalder over 33 uger. Hos spædbørn over 2 måneder er terminal clearance den samme som hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksikologi

Forsøg med oral og intravenøs administration til forskellige gnavere og hunde påviser en lav akut toksicitet. Oral LD50 er 1.050-4.600 mg/kg hos mus og rotter samt 243 mg/kg hos marsvin. Hos hunde er oral LD50 ca. 2.000 mg/kg og intravenøs LD50 >400 mg/kg.

Kronisk toksicitet

Studier hos rotter og hunde, der i 6 og 12 måneder fik 10-20 gange terapeutisk dosis for mennesker, medførte nyreforandringer (bl.a. fiberdegeneration og nefrocalcirose).

Ototoksicitet

Furosemid kan påvirke transportprocesserne i stria vascularis i det indre øre og kan muligvis medføre en, almindeligvis reversibel, hørenedsættelse.

Reproduktionstoksikologi

Fertiliteten hos rotter af begge køn blev ikke nedsat efter daglige doser på 90 mg/kg, eller hos mus af begge køn efter daglige orale doser på 200 mg/kg.

Der påvistes ingen relevante embryotoksiske eller teratogene påvirkninger hos en række pattedyrarter, herunder mus, rotter, kat, kanin og hund efter behandling med furosemid.

Forsinket nyremodning (nedsat antal differentierede glomeruli) er beskrevet hos rotteafkom efter indgift af 75 mg/kg i drægtighedsperiodens dag 7-11 og dag 14-18.

Furosemid passerer placentabarrieren og koncentrationen i navlesnorsblod er den samme som moderens serumkoncentration. Der er til dato ikke rapporteret om malformationer hos mennesker, som kan sættes i forbindelse med furosemid. Imidlertid er erfaringen ikke tilstrækkelig til at drage konklusioner om mulige skadelige fosterpåvirkninger. Fosterets urinproduktion kan stimuleres i uterus.

Urolithiasis og nefrocalcinose er observeret hos præmature efter behandling med furosemid.

Der er ikke foretaget undersøgelser til vurdering af, hvorvidt spædbørn påvirkes af furosemid udskilt med modermælken.

Mutagenicitet

Standardtests har ikke påvist tegn på mutagenicitet.

Carcinogenicitet

Ca. 200 mg/kg (14.000 ppm) furosemid blev givet med føden gennem to år til hunmus og hunrotter. Øget incidens af adenocarcinom i mødre blev set hos mus, men ikke hos rotter. Dosis var væsentligt højere end terapeutiske doser hos humane patienter. Desuden var disse tumorer morfologisk identiske til de spontant forekommende tumorer, som blev set hos 2-8 % af kontroldyrene.

Det synes således usandsynligt, at den øgede tumorincidens er relevant for behandlingen af mennesker. Der er ingen tegn på øget forekomst af humane adenocarcinomer i mødre efter furosemidbehandling. En carcinogen klassifikation af furosemid hos mennesker er ikke mulig ud fra foreliggende epidemiologiske undersøgelser.

I et carcinogenicitetsforsøg blev furosemid administreret i døgndoser på 15 og 30 mg/kg til rotter. Hanrotter i 15 mg/kg-gruppen, men ikke i 30 mg/kg-gruppen, havde en marginal stigning i forekomsten af sjældne tumorer. Dette fund betragtes som tilfældigt.

Nitrosamininducerede urinblærecarcinogenese hos rotter viste ikke tegn på, at furosemid er en promoter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstivelse

Stivelse, pregelatineret

Natriumstivelsesglycolat (Type A)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVDC/PVC/Aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 50, 56, 98, 100, 250 og 300 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser, er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 EQL Pharma AB

 Stortoget 1

 222 23 Lund

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54161

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 11. juni 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. maj 2024