



PRODUKTRESUMÉ

for

Lasix Retard, depotkapsler

0. D.SP.NR.

2614

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lasix Retard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Furosemid 60 mg

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Saccharose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotkapsler

Grønne/gule kapsler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ødemer. Arteriel hypertension.

4.2 Dosering og administration

Voksne

Individuel, 30-120 mg daglig (maksimalt 1500 mg daglig), som engangsdosis om morgenen eller fordelt på 2 doser, morgen og middag. Doseringen kan evt. øges efter behandling gennem nogle uger. Den anvendte dosis skal være den laveste, der er tilstrækkelig til at opnå den ønskede effekt.

Lasix Retard bør indtages på tom mave, dvs. mindst ½ time før et måltid eller 2 timer efter et måltid. Depotkapslerne skal synkes hele eller kan åbnes, og indholdet opslæmmes i kold væske umiddelbart før anvendelsen. Depotkapslerne må ikke tygges og skal synkes med rigelig væskemængde.

Nedsat nyrefunktion

Når furosemid bruges i behandlingen af patienter med nyreinsufficiens, kan brug af højere doser være nødvendig for at opnå den ønskede diurese. Dosisjustering er ikke nødvendig i behandlingen af patienter i dialyse.

4.3 Kontraindikationer

Lasix Retard må ikke anvendes hos:

- Patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter, som er allergiske over for sulfonamider (f.eks. sulfonamid-antibiotika eller sulfonfylurinstoffer), kan udvise krydsallergi over for furosemid.
- Patienter med hypovolæmi eller dehydrering.
- Patienter med anurisk nyreinsufficiens, som ikke reagerer på furosemid.
- Patienter med alvorlig hypokaliæmi (se pkt. 4.8).
- Patienter med alvorlig hyponatriæmi.
- Patienter med prækomatøse eller komatøse tilstande i forbindelse med hepatisk encefalopati.
- Ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diuresen må sikres opretholdt.

Hos patienter med partiel obstruktion af urinudskillelsen (f.eks. patienter med blæretømmingsproblemer, prostatahyperplasi eller urinrørsforsnævring) kan øget urinproduktion fremprovokere eller forværre komplikationer. Til disse patienter er omhyggelig kontrol påkrævet. Serumkalium bør derfor jævnligt kontrolleres - især i behandlingens første fase.

Der er risiko for ototoksicitet især ved administration af høje doser af furosemid til patienter ved samtidig administration af aminoglykosider eller andre ototoksiske lægemidler og til patienter med nyre-, hjerte- eller leversvigt (se pkt. 4.5).

Behandling med Lasix Retard kræver regelmæssig medicinsk kontrol. Hos følgende patientgrupper er omhyggelig kontrol særlig vigtig:

- Patienter med hypotension.
- Patienter hvor udtalt blodtryksfald udgør en særlig risiko, f.eks. patienter med udtalte stenoser i koronararterierne eller hjernens forsyningskar.
- Patienter med latent eller manifest diabetes mellitus.
- Patienter med arthritis urica eller hyperurikæmi.
- Patienter med hepatorenalt syndrom, dvs. funktionel nyreinsufficiens i forbindelse med svær leversygdom.
- Patienter med hypoproteinæmi, f.eks. i forbindelse med nefrotisk syndrom (furosemids virkning kan svækkes og stoffets ototoksicitet forstærkes). Forsigtig dosistitrering er påkrævet.
- Hos præmature (risiko for udvikling af nefrocalcinose og nefrolithiasis. Nyrefunktionen skal kontrolleres og nyrerne ultralydscannes).
- Patienter med leversygdomme (cirrhose, ascites).
- Patienter med systemisk lupus erythematosus, SLE.
- Patienter med prostatahyperplasi eller vandladningsbesvær (øget risiko for urinretention).

- Patienter med porfyri, idet furosemid øger risikoen for akutte anfald.
- Patienter i behandling med kortikosteroider, digitalisglykosider eller aminoglykosider.

Regelmæssig bestemmelse af natrium, kalium og kreatinin i serum anbefales generelt under furosemidbehandling. Særlig omhyggelig kontrol er påkrævet hos patienter med høj risiko for at udvikle elektrolytforstyrrelser samt i situationer med væsketab (f.eks. pga. opkastning, diarré eller kraftig perspiration). Hypovolæmi eller dehydrering skal såvel som udtalte elektrolyt- og syre/base-forstyrrelser korrigeres, hvilket kan indebære midlertidig seponering af furosemid.

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

Da Lasix Retard indeholder saccharose (30 mg kapsel: 85 mg saccharose, 60 mg kapsel: 170 mg saccharose) anbefales forsigtighed ved behandling af patienter med diabetes, og Lasix Retard bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Overfølsomhed for sulfonamider og/eller thiazider kan være forbundet med overfølsomhed over for furosemid.

Samtidig behandling med risperidon

I placebokontrollerede studier med risperidon hos ældre patienter med demens, er der observeret en højere forekomst af mortalitet hos patienter behandlet med både furosemid og risperidon (7,3 %; gennemsnitsalder 89 år, i aldersgruppen 75-97 år) i sammenligning med patienter behandlet med risperidon alene (3,1 %; gennemsnitsalder 84 år, i aldersgruppen 70-96 år) eller furosemid alene (4,1 %; gennemsnitsalder 80 år, i aldersgruppen 67-90 år). Samtidig anvendelse af risperidon med andre diuretika (hovedsageligt thiazider anvendt i lave doser) var ikke forbundet med lignende resultater. Der er ikke identificeret en patofysiologisk mekanisme som forklaring for dette resultat, der er ikke observeret et konsistent mønster for dødsårsagen. Ikke desto mindre bør der udvises forsigtighed, og risici og fordele ved denne kombination eller samtidig administration med andre potente diuretika bør overvejes, før der tages en beslutning om anvendelse. Der var ingen øget mortalitetsforekomst blandt patienter i behandling med andre diuretika samtidigt med behandling med risperidon. Dehydrering var en gennemgående risikofaktor for mortalitet uanset behandlingen, og bør derfor undgås hos ældre patienter med demens (se pkt. 4.3).

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fødevarer

Hvorvidt og i hvilken grad absorptionen påvirkes af samtidig fødeindtagelse synes at afhænge af præparatets farmaceutiske formulering. Det anbefales, at de orale lægemiddelformer indtages på tom mave.

Kombinationer som ikke anbefales

I enkeltstående tilfælde kan intravenøs administration af furosemid inden for 24 timer efter indtagelse af chloralhydrat medføre flushing, svedanfald, uro, kvalme, blodtryksstigning og takykardi. Derfor kan samtidig anvendelse af furosemid og chloralhydrat ikke anbefales.

Furosemid kan forstærke ototoksiciteten af aminoglykosider og andre ototoksiske lægemidler. Da det kan medføre irreversible skader, må disse lægemidler kun anvendes samtidig med furosemid på tvingende indikation.

Forsigtighed bør udvises

Ved samtidig indgift af cisplatin og furosemid er der risiko for ototoksiske virkninger. Desuden kan cisplatinets nefrotoksicitet forstærkes, såfremt furosemid ikke gives i lave doser (f.eks. 40 mg hos patienter med normal nyrefunktion) og med positiv væskebalance, når formålet er at forcere diuresen under cisplatinbehandlingen.

Oral furosemid og sukralfat skal indtages med mindst 2 timers interval, da sukralfat nedsætter den intestinale absorption af furosemid, så effekten herved reduceres.

Furosemid nedsætter udskillelsen af lithiumsalte og kan ved at øge lithiums serumkoncentration udløse lithiumtoksicitet, inkl. øget risiko for cardio- og neurotoksiske effekter af lithium. Derfor anbefales det, at lithiumkoncentrationen kontrolleres omhyggeligt hos patienter, der behandles med begge lægemidler.

Patienter i diuretikabehandling kan udvikle svær hypotension og svækket nyrefunktion, hvis en ACE-hæmmer eller en angiotensin II receptor antagonist anvendes for første gang eller for første gang benyttes i en højere dosis ("første-dosis hypotension"). Derfor bør furosemidbehandlingen om muligt seponeres midlertidigt eller dosis heraf i det mindste reduceres tre dage, inden behandlingen med en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor antagonist påbegyndes eller dosis forhøjes.

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.

Hypokaliæmi øger følsomheden over for digitalisglykosider og ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende midler.

Risperidon

Før der tages beslutning om samtidig behandling med risperidon og furosemid eller andre potente diuretika, bør der udvises forsigtighed og foretages overvejelse af risici og fordele ved kombinationen eller samtidig behandling. Se pkt. 4.4, "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" vedrørende øget mortalitet hos ældre patienter med demens, der samtidigt modtager 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. Thyreoideahormonniveauerne bør overvåges.

Andre interaktioner af betydning

Samtidig administration af nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) inkl. acetylsalicylsyre kan nedsætte virkningen af furosemid. Hos patienter med dehydrering eller hypovolæmi kan nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler forårsage akut nyreinsufficiens. Furosemid kan øge risikoen for salicylatforgiftning.

Cholestyramin og colestipol binder furosemid. Absorptionen af furosemid nedsættes markant, med nedsat effekt af den indgivne dosis furosemid til følge.

Furosemids effekt kan svækkes af samtidig administration af phenytoin.

Lakrids kan fremkalde pseudoaldosteronisme, hvorved den diuretiske effekt af furosemid reduceres.

Kortikosteroider, karbenoxolon, større mængder lakrids samt længerevarende brug af laksantia kan øge risikoen for hypokaliæmi.

Nogle elektrolytforstyrrelser (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi) øger risikoen for toksiske effekter af visse andre lægemidler (f.eks. digitalispræparater og lægemidler, der inducerer QT-interval prolongationssyndrom).

Hvis antihypertensiva, diuretika eller andre lægemidler med blodtrykssænkende potentiale anvendes samtidig med furosemid, må et mere udtalt blodtryksfald forventes.

Probenecid, methotrexat og andre lægemidler, der ligesom furosemid undergår betydelig renal tubulær sekretion, kan nedsætte virkningen af furosemid. Omvendt kan furosemid nedsætte den renale elimination af disse lægemidler. Ved højdosisbehandling (især med både furosemid og de andre lægemidler) kan serumkoncentrationen af furosemid eller det samtidigt anvendte lægemiddel stige med øget risiko for bivirkninger.

Virkningen af antidiabetika og blodtryksforøgende sympatikomimetika (f.eks. adrenalin, noradrenalin) kan nedsættes. Effekten af kurare-lignende muskelrelaksantia eller teofyllin kan øges.

Nefrotoksiske lægemidlers skadevirkninger på nyrerne kan forstærkes.

Føringelse af nyrefunktionen kan udvikles hos patienter, der er i behandling med furosemid og høj-dosis cefalosporiner samtidig.

Samtidig anvendelse af cyclosporin A og furosemid associeres med forhøjet risiko for arthritis urica sekundært til furosemid-induceret hyperuricæmi og cyclosporins nedsættelse af den renale udskillelse af urat.

Patienter i højrisiko for kontrastmiddel-induceret nefropati, som blev behandlet med furosemid, oplevede i højere grad svækkelse af nyrefunktionen efter kontrastmiddelbehandling, sammenlignet med de højrisiko-patienter, der kun fik intravenøs væske før kontrastmiddelbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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.

Furosemid passerer placenta og når 100 % af den materielle serumkoncentration i navleblod. Hidtil er der ikke rapporteret om misdannelser hos mennesker, som kan være forbundet med eksponeringen af furosemid. Der foreligger imidlertid ikke tilstrækkelig dokumentation, som kan give en endelig vurdering af en mulig skadelig effekt på embryoet/fostret. Fostrets urinproduktion i uterus kan blive stimuleret. Der er observeret urolithiasis efter behandling med furosemid hos præmature spædbørn.

Amning

Lasix Retard må ikke anvendes i ammeperioden, da furosemid udskilles i modermælken og hæmmer laktationen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Visse bivirkninger (f.eks. udtalt blodtryksfald) kan nedsætte patientens koncentrationsevne og reaktionsevne, hvilket påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkninger forekommer ved behandling med høje doser, hvor ca. 95 % af reaktionerne er dosisafhængige. De almindeligste bivirkninger er elektrolytforstyrrelser (ca. 5 %), hovedsagelig hos patienter med nedsat nyrefunktion samt ved brug af høje doser til patienter med nyreinsufficiens. De hyppigste bivirkninger er nefrokalcinose, som forekommer ved langvarig behandling af børn født til terminen med hjertefejl samt hypomagnesiæmi, som hyppigst forekommer hos patienter med mere end 3 måneders terapi.

Hyppighederne stammer fra litteraturdata, der refererer til studier, hvor furosemid er blevet brugt til i alt 1387 patienter, i enhver dosis og enhver indikation. Når hyppigheds-kategorien for samme bivirkning var forskellig, blev den højeste kategori for hyppigheden valgt.

Liste over bivirkninger

Hyppigheder er defineret i henhold til følgende MedDRA-konvention: Meget almindelig ($>1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blod og lymfesystem | |
| Almindelig | Hæmokoncentration. |
| Ikke almindelig | Trombocytopeni. |
| Sjælden | Leukopeni, eosinofili. |
| Meget sjælden | Agranulocytose, aplastisk anæmi eller hæmolytisk anæmi. |
| Immunsystemet | |
| Sjælden | Svære anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner (f.eks. med chok). |
| Ikke kendt | Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus. |
| Metabolisme og ernæring | |
| Meget almindelig | Forstyrrelser i elektrolytbalancen (også symptomatiske), dehydrering og hypovolæmi især hos ældre patienter. Forhøjet kreatinin. Forhøjet triglycerid. Reversibel og harmløs hyperurikæmi (hyppigst hos mænd). |
| Almindelig | Hyponatriæmi, hypokloræmi, hypokalæmi, forhøjet HDL (9 %), forhøjet kolesterol og apolipoprotein (10 %). Forhøjet urinsyre og arthritis urica anfald, øget urinvolumen. |
| Ikke almindelig | Hyperglykæmi efter 2-4 ugers behandling. Nedsat glukosetolerance. Latent diabetes mellitus kan blive manifest. |
| Meget sjælden | Latent porfyri, vitamin-(thiamin)mangel (ved langvarig behandling). |
| Ikke kendt | Tørst. Hypokalkæmi, hypomagnesiæmi, forhøjet carbamid, metabolsk alkalose. Pseudo-Bartters syndrom. |
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke kendt | Konfusion. |
| Nervesystemet | |
| Sjælden | Hovedpine, paræstesier, vertigo. |
| Ikke kendt | Svimmelhed, besvimelse og bevidsthedstab |

| | |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Øjne | |
| Sjælden | Synsforstyrrelser, xantopsi. |
| Øre og labyrint | |
| Almindelig | Klinisk ubetydelig nedsættelse af evnen til at høre høje toner (bestemt ved audiometri). |
| Ikke almindelig | Høreforstyrrelser, dog typisk kortvarigt, men permanent døvhed kan forekomme ved høje plasmakoncentrationer, særligt hos patienter med nyresvigt og hypoproteinæmi (f.eks. ved nefrotisk syndrom) døvhed (undertiden irreversibel). |
| Meget sjælden | Tinnitus. |
| Hjerte | |
| Almindelig | Synkope. |
| Ikke almindelig | Foringelse af venstre ventrikels pumpeevne ved kongestiv hjerteinsufficiens. |
| Sjælden | Takykardi. |
| Ikke kendt | Hjertearytmier, shock. |
| Vaskulære sygdomme | |
| Ikke almindelig | Ortostatisk hypotension. |
| Sjælden | Vasculitis. |
| Meget sjælden | Iskæmiske komplikationer (forværring af myokardie- og vævsiskæmi). |
| Ikke kendt | Hypotension. Tromboser. |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Ikke almindelig | Kvalme. |
| Sjælden | Opkastning, diarré. |
| Meget sjælden | Akut pancreatitis. |
| Ikke kendt | Anoreksi, oral og gastrisk irritation, abdominal krampe, obstipation. |

| | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lever og galdeveje | |
| Almindelig | Hepatisk encephalopati hos patienter med levercirrhose. |
| Meget sjælden | Ikterus, kolestase. Forhøjede transaminaser. |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig | Kløe, urticaria, udslæt, bulløs dermatit, erythema multiforme, pemphigoid, exfoliativ dermatitis, purpura, fotoallergiske reaktioner, nekrotiserende angiitis. |
| Sjælden | Vævsnekrose hos ældre efter iskæmi i benene (forårsaget af dehydrering og elektrolytændringer). |
| Ikke kendt | Steven Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akut, generaliseret eksematøs pustolose (AGEP) og DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), lichenoid reaktioner. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke kendt | Kramper, tetani, kraftnedsættelse. Rhabdomyolyse, ofte i forbindelse med alvorlig hypokaliæmi (se pkt. 4.3). |
| Nyrer og urinveje | |
| Almindelig | Øget urinvolumen. |
| Sjælden | Proteinuri. Tubulo-interstitiel nefropati. |
| Meget sjælden | Renal tubulær acidose. |
| Ikke kendt | Forhøjet natrium i urinen, forhøjet klorid i urinen, urinretention (hos patienter med partiel obstruktion af urinvejene, se pkt. 4.4), nefrocalcinose/nefrolithiasis hos præmature (se pkt. 4.4), nyresvigt (se pkt. 4.5). |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Ikke kendt | Impotens. |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme | |
| Ikke kendt | Øget risiko for persistens af patent ductus arteriosus ved administration til præmature i de første uger efter fødslen. |

| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ikke almindelig | Hypertermi hos spædbørn under 1 år med kongestiv hjerteinsufficiens. |
| Sjælden | Feber. |
| Undersøgelser | |
| Almindelig | Stigning i serum-lipidkoncentration (ved langvarig behandling). |
| Sjælden | Seponeringseffekter (relaps af kongestiv hjerteinsufficiens). |
| Meget sjælden | Hyperparathyroidisme hos spædbørn. |
| Ikke kendt | Kortvarige stigninger i blod kreatinin og urinstof niveau, stigning serum urinsyre, nedsættelse i glukose tolerance. |

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

4.9 Overdosering

Toksicitet

1-2 år: 80 mg gav lettere intoksicitet.
2 år: 240-320 mg gav svag intoksicitet.
14 år: 600-800 mg gav svag intoksicitet.
Ældre: 420-500 mg gav lettere til svag intoksicitet.

Symptomer

Det kliniske billede ved akut eller kronisk overdosering afhænger primært af elektrolytforstyrrelserne og væsketabets sværhedsgrad og konsekvenser, f.eks. hypovolæmi, dehydrering, hæmokoncentration og hjertearytmier (herunder AV-blok og ventrikelflimren). Symptomer på disse forstyrrelser omfatter svær hypotension (progredierende til shock), akut nyreinsufficiens, thrombose, deliristiske tilstande, slap paralyse, apati og konfusion.

Meget sjældent ses tubulointerstitiel nephritis og distal renal tubulær acidose. Hos børn kan symptomerne være ændret mental tilstand, hovedpine, muskelsvaghed og krampeanfald.

Behandling

Der kendes ingen specifik antidot. Såfremt indtagelsen netop er sket, kan den systemiske absorption af furosemid søges begrænset med f.eks. ventrikeltømning eller absorptions-reducerende midler som aktivt kul.

Klinisk betydende forstyrrelser i elektrolyt- og væskebalancen skal korrigeres. Foruden forebyggelse og behandling af alvorlige komplikationer udløst af disse forstyrrelser og andre påvirkninger af kroppen, kan intensiv overvågning og behandling være nødvendig.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Sulfonamider, usammensatte; high-ceiling diuretica, ATC-kode: C03CA01.

Virkningsmekanisme

Furosemid er et loop-diuretikum, der fremkalder en kraftig, kortvarig og hurtigt indsættende diurese. Furosemid blokerer $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -cotransportsystemet, som er lokaliseret på den luminalle cellemembran i Henles slynges tykke ascenderende ben. Den saluretiske virkning afhænger derfor af, om lægemidlet når frem til det tubulære lumen via en anion-transportmekanisme. Den diuretiske virkning skyldes hæmning af natriumchlorids reabsorption i denne del af Henles slynge. Herved kan natriumudskillelsen udgøre op mod 35 % af den glomerulært udfiltrerede natriummængde. Øget diurese (pga. osmotisk bundet vand) og øget distal tubulær kaliumsekretion er sekundære følger af den øgede natriumudskillelse. Udskillelsen af calcium- og magnesiumioner øges også.

Furosemid afbryder den tubuloglomerulære feedback-mekanisme i macula densa, hvorved den saluretiske aktivitet ikke svækkes. Furosemid fremkalder en dosisafhængig stimulation af renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Ved hjerteinsufficiens reducerer furosemid akut hjertets fyldningstryk (gennem dilatation af de venøse kapacitanskar). Denne tidlige vaskulære effekt synes at være prostaglandinmedieret og forudsætter adækvat nyrefunktion med aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet og intakt prostaglandinsyntese. Som følge af den natriuretiske virkning sænker furosemid yderligere den vaskulære følsomhed for katekolaminer, der er forhøjet hos hypertonicere.

Furosemids antihypertensive effekt tilskrives øget natriumudskillelse, nedsat blodvolumen og nedsat følsomhed i den vaskulære glatte muskulatur for vasokonstriktoriske stimuli.

Farmakodynamiske karakteristika

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 udskilleleshastighed med urinen) og den natriuretiske virkning. Furosemids minimale effektive udskilleleshastighed 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 absorberes hurtigt fra gastrointestinalkanalen. T_{max} 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 %. I Lasix Retard depotkapsler er biotilgængeligheden ca. 50 % af almindelige Lasix-tabletter.

Hos patienter påvirkes biotilgængeligheden bl.a. af den tilgrundliggende sygdom og kan reduceres (f.eks. ved nefrotisk syndrom).

Depotkapslerne medfører en gradvis og kontinuerlig frigivelse af furosemid, som reducerer plasmakoncentrationstoppe sammenlignet med almindelige tabletter, forlænger absorptionsfasen og fremkalder en jævnere og blidere diurese. Virkningen indtræder efter ca. 45 min. hos fastende eller efter 2-3 timer ved samtidig fødeindtagelse. Virkningsvarigheden er ca. 10-12 timer.

Hvorvidt og i hvilken grad absorptionen påvirkes af samtidig fødeindtagelse synes at afhænge af præparatets farmaceutiske formulering.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 0,1-0,2 l/kg legemsvægt, men kan være højere afhængig af den tilgrundliggende sygdom.

Biotransformation

Over 98 % af furosemid er bundet til plasmaproteiner, overvejende albumin.

Elimination

Furosemid elimineres overvejende uomdannet, primært ved sekretion til proksimale nyretubuli. Efter intravenøs administration udskilles 60-70 % ad denne vej. En glukuronidmetabolit udgør 10-20 % i urinen. Resten udskilles i fæces, formentlig via galden.

Terminal halveringstid efter intravenøs administration er 1-1,5 time.

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

Nyresygdom

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 ambulat peritonealdialyse).

Leverinsufficiens

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

Afhængig af nyrernes modning kan eliminationen være nedsat. 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

Hos rotter og hunde, der i 6 og 12 måneder fik 10-20 gange terapeutisk dosis for mennesker, observeredes nyreforandringer (bl.a. fokal fibrose, calcifikation).

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 påvist 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 mamma 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 mamma efter furosemid-behandling. En carcinogen klassifikation af furosemid hos mennesket 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.

Nitrosamin-inducerede urinblærecarcinogenese hos rotter viste ikke tegn på, at furosemid er en promotor.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Majsstivelse
Saccharose
Povidon 25000;
Talcum
Shellac (E904)
Stearinsyre
Aluminiumoxidhydrat
Jernoxid gul (E172)
Indigotin I (E132)
Titandioxid (E171)
Gelatine

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister og tabletklas.

Lasix Retard 60 mg findes i pakninger af 30 stk. og 100 stk. depotkapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi A/S

Lyngbyvej 2

2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

09940

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. november 1963

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. marts 2024