

Lasix[®] Retard

M R F_f

Sanofi AB

Depotkapsel, hård 30 mg
(grön/gul, storlek 5,0 mm x 14,0 mm)

Loop-diuretikum och blodtryckssänkande medel med furosemid i retarderad form

Aktiv substans:

Furosemid

ATC-kod:

C03CA01

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Lasix[®] Retard depotkapsel, hård 30 mg och 60 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-05-21.

Indikationer

Underhållsterapi vid ödem av olika genes, speciellt ödem vid hjärtinsufficiens.

Även initialt vid lättare ödem. Hypertoni av lätt till medelsvår grad.

Kontraindikationer

Hotande eller manifest leverkoma. Svår toxisk njurskada (vid hög dosering). Tidigare känd allergisk reaktion på furosemid och närstående sulfonamider, t ex antidiabetika eller överkänslighet mot något hjälpämne. Hypovolemi eller dehydrering. Renal anuri som ej svarar på furosemid. Allvarlig hypokalemi (se avsnitt Biverkningar). Allvarlig hyponatremi. Ammande kvinnor (se avsnitt Amning).

Dosering

Ödem: 30 till 60 mg dagligen som underhållsbehandling.

Hypertoni: 30 till 60 mg dagligen, givet som engångsdos på morgonen, särskilt där annan diuretikabehandling anses mindre lämplig. Dosen kan eventuellt justeras efter några veckors behandling. Den givna dagsdosen bör ej överstiga 120 mg. Vid omställning från furosemid i tablettform till retardform krävs en större dos furosemid.

1 depotkapsel LASIX RETARD 60 mg ger samma diures som 1 tablett furosemid 40 mg.

Vid behov kan LASIX RETARD kombineras med betablockerare eller andra antihypertensiva preparat.

Kapslarna bör sväljas hela och intas med minst 1/2 glas vätska. Innehållet får ej krossas eller tuggas.

Behandlingskontroll

Vid långtidsbehandling bör regelbundna kontroller av plasmaelektrolyter, särskilt kalium, natrium, klorid, samt kreatinin utföras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

- Vid njurinsufficiens samt vid uttalad vätskeretention rekommenderas furosemid tabletter.
- Risken för hypokalemi bör beaktas, särskilt i början av behandlingen samt hos patienter på samtidig digitalismedicinering.
- Strikt saltfattig kost bör undvikas under diuretikabehandling.
- Urinutflödet måste säkerställas. Ökad urinproduktion kan framkalla eller förvärra besvären hos patienter med partiella hinder av urinutflödet. Dessa patienter kräver noggrann övervakning, särskilt i början av behandlingen.

Särskilt noggrann övervakning krävs vid:

- Hypotension samt patienter som utsätts för stor risk vid eventuellt kraftigt blodtrycksfall.
- Latent eller manifest diabetes mellitus.
- Gikt.
- Hepatorenala syndrom.
- Vid hypoproteinemi krävs noggrann dosjustering.
- Prematura barn (njurfunktionen måste bevakas och ultraljud bör utföras).

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.

Extra kontroll av plasmaelektrolyter, särskilt kalium, natrium, klorid, samt kreatinin, är motiverat för patienter där risken för salt-

eller elektrolytbalansrubbing är ökad (t.ex. vid kräkning, diarré, kraftiga svettningar). Hypovolemi eller dehydrering såväl som signifikanta elektrolyt- och syra/bas obalanser behöver korrigeras. Det kan medföra att tillfällig utsättning av furosemid behöver göras.

Risk finns för försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus.

LASIX RETARD innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Samtidig behandling med risperidon

I placebokontrollerade studier med risperidon på patienter med demens, observerades en högre dödlighet hos patienter som behandlats med furosemid plus risperidon (7,3%: medelålder 89 år, åldersspann 75-97 år) jämfört med patienter som behandlats med enbart risperidon (3,1%: medelålder 84 år, åldersspann 70-96 år) eller enbart furosemid (4,1%: medelålder 80 år, åldersspann 67-90 år). Samtidig behandling med risperidon och andra diuretika (huvudsakligen tiaziddiuretika i låg dos) var inte associerat med liknande fynd.

Ingen patofysiologisk mekanism som förklarar resultatet har identifierats och inget konsekvent mönster rörande dödsorsaken har heller observerats. Likväl ska försiktighet iakttas och riskerna med denna kombination vägas mot nyttan, innan behandlingen sätts in. Oberoende av behandling, var dehydrering en generell riskfaktor för dödlighet och dehydrering ska därför undvikas hos äldre patienter med demens (se avsnitt Interaktioner).

Interaktioner

Följande kombinationer med LASIX RETARD bör undvikas:

Gentamicin. Vid samtidig i.v. administrering av gentamicin (80 mg) och furosemid (40 mg) minskar clearance av gentamicin med ca 40% med förhöjda plasmakoncentrationer som följd. Samtidig i.v. administrering av dessa medel bör därför undvikas.

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

Ototoxiska läkemedel (såsom aminoglykosider och etakrynsyra). Furosemid kan potentiella effekten av ototoxiska läkemedel, vilket kan leda till irreversibla skador.

Risperidon. Se avsnitt Varningar och försiktighet beträffande ökad dödlighet hos patienter med demens som samtidigt behandlas med risperidon.

Följande kombinationer med LASIX RETARD kan kräva dosanpassning:

ACE-hämmare eller angiotensin II receptor blockerare.

Diuretikabehandlade patienter kan uppleva kraftig sänkning av blodtrycket och försämrad njurfunktion, inkluderande njursvikt, när en ACE-hämmare eller angiotensin II receptor blockerare ges för första gången eller i ökad dos. Därför ska avbrott i furosemidbehandlingen alternativt reducerad furosemiddos avvägas i tre dagar innan behandling startar alternativt ökad dos av ACE-hämmare eller angiotensin II receptor blockerare ges.

Antihypertensiva medel eller andra läkemedel med blodtryckssänkande effekt. En mer uttalad sänkning av blodtrycket måste förutses om antihypertensiva medel eller andra läkemedel med blodtryckssänkande effekt ges samtidigt med furosemid.

Digitalisglykosider liksom läkemedel som inducerar förlängning av QT intervallet. Inducerad hypokalemi eller hypomagnesi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Litium. Furosemid minskar njurutsöndringen av litiumsalt vilket kan medföra stigande plasmahalt av litium med risk för litiumtoxicitet, inkluderande ökad risk för kardiotoxiska och nefrotoxiska effekter, som följd. Noggrann kontroll av litiumhalterna rekommenderas därför under behandling med båda preparaten.

Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel.

Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. Hos dehydrerade eller hypovolemiska patienter kan samtidig behandling med NSAID orsaka akut njursvikt. Salicylatförgiftning kan förvärras vid samtidigt intag av furosemid.

Nefrotoxiska läkemedel. De skadliga effekterna av nefrotoxiska läkemedel på njurar kan förstärkas.

Antibiotika av cefalosporintyp. Nedsatt njurfunktion kan utvecklas hos patienter som behandlas samtidigt med furosemid och höga doser cefalosporiner.

Sotalol. Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängd QT).

Cisplatin. Det finns en risk för ototoxiska effekter om cisplatin och furosemid ges samtidigt. Dessutom kan de nefrotoxiska effekterna av cisplatin förstärkas om inte furosemid ges i låga doser och en positiv vätskebalans upprätthålls när furosemid ges för att åstadkomma diures under cisplatinbehandling.

Sukralfat. Oralt furosemid och sukralfat ska tas med minst 2 timmars mellanrum eftersom sukralfat minskar absorptionen av furosemid från tarmen.

Fenytoin. Effekten av furosemid kan försvagas vid samtidig behandling med fenytoin.

Ciklosporin A. Ökad risk för gikt som följd av furosemidinducerad hyperurikemi och nedsättning av renal uratutsöndring av ciklosporin.

Kortikosteroider, karbenoxolon, stora mängder laktrits, långvarig användning av laxermedel. Ökad risk för hypokalemi.

Metotrexat. Furosemid hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat med ökad risk för metotrexatbiverkningar som följd."

Antidiabetika, sympatomimetika (adrenalin, noradrenalin). Effekten kan reduceras av furosemid.

Curare-liknande muskelavslappnande läkemedel, teofyllin. Effekten kan öka av furosemid.

Hos patienter med hög risk för kontraströntgen nefropati och som behandlades med furosemid har man observerat en större incidens av försämrad njurfunktion efter att de fått kontrastmedel jämfört med högriskpatienter som endast blivit intravenöst hydratiserade innan de fått kontrastmedel.

Graviditet

Kategori C.

Furosemid passerar placentabarriären. LASIX RETARD skall ej ges under graviditeten såvida inte nyttan för modern överväger riskerna för fostret. Behandling under graviditet kräver noggrann övervakning av fostrets tillväxt.

Amning

Grupp III.

Furosemid passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Diuretika verkar hämmande på laktationen och är därför olämpligt för ammande kvinnor.

Trafik

Av vissa biverkningar (till exempel kraftigt blodtrycksfall) kan vakenhetsgrad och reaktionstid förändras i sådan utsträckning att patienten ej på ett säkert sätt kan framföra motorfordon eller hantera maskiner.

Biverkningar

Merparten av biverkningarna inträffar med höga doser; ca 95% av reaktionerna är dosberoende.

Vanligast är elektrolytrubbningar (ca 5%), främst hos patienter med nedsatt leverfunktion samt vid användning av höga doser till patienter med njurinsufficiens.

Frekvenserna härrör från litteraturdata över studier där furosemid givits till totalt 1387 patienter, vid olika doser och indikationer. Där frekvenskategorin för samma biverkning var olika valdes den högre frekvenskategorin.

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10000$ och $< 1/1000$) mycket sällsynt ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanlig: Hemokoncentration

Mindre vanlig: Trombocytopeni.

Sällsynt: Leukopeni, eosinofili.

Mycket sällsynt: Agranulocytos, aplastisk anemi eller haemolytisk anemi.

Immunsystemet

Sällsynt: Allvarliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner (ex. chock).

Ingen känd frekvens: Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus.

Metabolism och nutrition

Mycket vanlig:

Elektrolytstörningar (inklusive

symtomatiska), dehydrering och hypovolemi, särskilt hos äldre patienter, ökat blodkreatinin, ökade blodtriglycerider.

Vanlig: Hyponatremi, hypokloremi, hypokalemi, ökat blodkolesterol, hyperurikemi, giktattacker.

Mindre vanlig: Försämrad glukostolerans. Latent diabetes mellitus kan bli manifest.

Ingen känd frekvens:

Hypokalcemi, hypomagnesemi, ökad blodurea, metabolisk alkalos, Pseudo-Bartter syndrom i samband med långvarigt missbruk och/eller långvarig användning av furosemid.

Centrala och perifera nervsystem
et *Vanlig:* Leverencefalopati hos patienter med hepatocellulär insufficiens.

Sällsynt: Parestesi.

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtryckssänkning eller av andra orsaker).

Öron och balansorgan

Mindre vanlig: Vanligen reversibel hörselnedsättning (vid

höga plasmakoncentrationer), särskilt hos patienter med njursvikt eller hypoproteinemi (t ex vid nefrotiskt syndrom). Fall av dövhet, ibland irreversibla har rapporterats efter oral eller intravenös administrering av furosemid.

Sällsynt: Tinnitus.

Sällsynt: Vaskulit.

Ingen känd frekvens: Trombos.

Mindre vanlig: Illamående

Sällsynt: Kräkningar, diarré.

Mycket sällsynt: Akut pankreatit

Mycket sällsynt: Kolestas, transaminasstegring.

Mindre vanlig: Hudreaktioner t ex klåda, urtikaria, andra utslag eller blåsor, bullös dermatit, erythema multiforme, pemfigoid, exfoliativ dermatit, purpura, fotosensitivitet.

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), DRESS (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom), lichenoida reaktioner.

Vanlig: Ökad urinvolymer.

Sällsynt: Tubulointerstitiell nefrit.

Blodkärl

Magtarmkanalen

Lever- och gallvägar

Hud och subkutan vävnad

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Ökat urinnatrium, ökat urinklorid, urinretention (hos patienter med partiell obstruktion av urinutflöde), njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynt: Feber.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Fall av rabdomyolys har rapporterats, ofta i samband med svår hypokalemi (se avsnitt Kontraindikationer).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Den kliniska bilden vid akut eller kronisk överdosering beror huvudsakligen på omfattningen och konsekvenserna av elektrolyt- och vätskeförlusten.

Toxicitet: 80 mg till 1-2 åringar gav lindrig, och 240-320 mg till 2-åring gav måttlig intoxikation. 600-800 mg till 14-åring gav måttlig, 420-500 mg till åldringar gav lindrig till måttlig intoxikation.

Symtom: Vätske- och elektrolytrubbningar, törst, dehydrering, metabolisk alkalos. Initialt polyuri, vid stora vätskeförluster oliguri, anuri. Sekundärt till vätske- och elektrolytförlusterna huvudvärk, förvirring, yrsel, parestesier, muskelsvaghet, ev. kramper och koma, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syrabalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

Farmakodynamik

LASIX RETARD depotkapslar innehåller furosemidtäckta granulat överdragna med ett magsaftresistent skikt. LASIX RETARD ger en successiv utlösning av aktiv substans varigenom plasmakoncentrationstopparna reduceras. Absorptionsfasen är förlängd i jämförelse med vanliga tabletter, vilket medför att effekten sätter in mjukt, vanligen inom 2-3 timmar samt att en jämnare effekt av medellång duration, upp till 12 timmar erhålles. Den aktiva substansen, furosemid, är ett sulfonamidderivat, som huvudsakligen verkar genom hämning av kloridabsorptionen i den uppåtstigande delen av Henles slynga, men även i proximala och distala tubuli. Elektrolytsammansättningen i urinen efter furosemid skiljer sig från den som erhålles med tiazider; vid samma diures ger furosemid mindre kaliumförlust samt mindre bikarbonatutsöndring. Furosemid ökar även Na-, Mg- och Ca-utsöndringen. Vid lungödem ger furosemid, innan diuresen inträder, snabbt

upphov till en ökad venkapacitans, som i sin tur åstadkommer en sänkning av fyllnadstrycket i vänster kammare. Den antihypertensiva effekten av furosemid varar längre än den diuretiska. Furosemid påverkar normalt ej njurgenomblödningen.

LASIX RETARD är framförallt avsett för underhållsbehandling vid kardiella ödem eller ödem av lätt till medelsvår grad. För inledande behandling och uttitring av dos vid svårare kardiella ödem ges furosemid tabletter 40 mg.

LASIX RETARD är dessutom lämpligt vid behandling av lätt till medelsvår hypertoni, särskilt där tiazider anses mindre lämpliga, t ex vid nedsatt njurfunktion eller diabetes.

Innehåll

1 depotkapsel innehåller 30 mg respektive 60 mg furosemid, sackaros, stearinsyra, shellak, povidon, aluminiumoxidhydrat, talk, majsstärkelse, gelatin, järnoxid (E172), indigokarmin (E132), titandioxid (E171).

Miljöpåverkan

Furosemid

Miljörisk: Användning av furosemid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att furosemid är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Furosemid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.784 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5224.620 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

EC₅₀ 72 h (growth inhibition) = 322 210 μg/L

NOEC growth rate = 3 130 μg/L

EC₅₀ 72 h (biomass) = 45 140 μg/L

NOEC biomass = 3 130 μg/L

(OECD 201) (Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₅₀ 48 h (immobilization) = >100 000 μg/L

(OECD 202) (Ref III)

Fish (Leuciscus idus f. melanotus):

LC₅₀ 96 h (mortality) = >500 000 µg/L

(Protocol: non-standard. Additional information: static test. 5 test concentrations. 10 fish/test concentration. pH 8, oxygen content 7 mg/l, temperature 20 °C)

(Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 100 µg/L

The PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, using results from the most sensitive acute toxicity endpoint and an assessment factor of 1000 (short term toxicity endpoints available for three trophic levels), to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was *Daphnia magna* for which the EC₅₀ used was 100 000 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.784/100 = 0.0078, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1, which justifies the phrase "*Use of furosemide has been considered to result in insignificant environmental risk*".

Biodegradation

No degradation data is available, hence justifying the degradation phrase: "*The potential for persistence of furosemid cannot be excluded, due to lack of data*".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient

$\text{Log } K_{ow} = 2.03$ at neutral pH (experimentally derived, method unknown) (Ref V)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$ at pH 7, furosemide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Furosemide and its metabolite (only a small amount is hepatically metabolized to the defurfurylated derivative, 4-chloro-5-sulfamoylanthranilic acid) are rapidly excreted in urine by glomerular filtration and by secretion from the proximal tubule. In patients with normal renal function, approximately 50% of an oral dose and 80% of an IV or IM dose are excreted in urine within 24 hours. The remainder of the drug is eliminated by nonrenal mechanisms including degradation in the liver and excretion of unchanged drug in the feces. The pharmacological activity of the metabolite is not known. (Ref VI) (Ref VII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-informat>
- II. Aventis, 2002a, Study report: Furosemide - Growth Inhibition Test with freshwater algae
- III. Aventis, 2002b, Study report: Furosemide - 48h acute toxicity study in *Daphnia magna*
- IV. Hoechst, 1980, Study report: Furosemide - acute toxicity to *Leuciscus idus* f. *melatonus*

- V. Source: DrugBank, Human Metabolome Database (HMDB). Sangster J; LOGKOW Databank. Sangster Res. Lab., Montreal Quebec, Canada (1994).
- VI. American Society of Health-System Pharmacists 2016; Drug Information 2016. Bethesda, MD. 2016, p. 2831
- VII. Source DrugBank, available as of Sep 12, 2018, at: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00695>

Hållbarhet, förvaring och hantering

LASIX RETARD kan dosdispenseras på apotek. Hållbarheten är då 6 månader.

Förvaras vid högst 30°C.

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 30 mg grön/gul, storlek 5,0 mm x 14,0 mm

100 x 1 kapsel/kapslar blister, 110:73, F

100 kapsel/kapslar burk, 110:73, F

30 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

100 kapsel/kapslar burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

500 kapsel/kapslar burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Depotkapsel, hård 60 mg grön/gul, storlek 7,0 mm x 19,0 mm

100 x 1 kapsel/kapslar blister, 156:15, F

100 kapsel/kapslar burk, 156:15, F

100 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

500 kapsel/kapslar burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*