FASS

Furix®

MRx Ff

Orifarm Generics AB

Tablett 500 mg

(en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 13,5 mm. Den är präglad med AB 23 på ena sidan)

Högdoserat loop-diuretikum (kortverkande, snabbverkande)

Aktiv substans:

Furosemid

ATC-kod:

C03CA01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-01-17.

Indikationer

Akut njurinsufficiens eller hotande njurinsufficiens (oliguri/anuri), t ex i postoperativ fas eller vid septiska processer. Kronisk njurinsufficiens i predialytiskt eller dialytiskt stadium, särskilt vid tecken på övervätskning. Nefrotiskt syndrom med starkt reducerad njurfunktion, t ex vid kronisk glomerulonefrit.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering:
Individuell dosering beroende på graden av njurfunktionsnedsättning. Peroral terapi kan inledas med 250 mg, som vid behov ökas med 250 mg var 4:e till 6:e timma tills önskad effekt uppnåtts. Efter parenteral dos kan denna användas som riktlinje vid peroral behandling. Den totala dygnsdosen torde sällan behöva uppgå till mer än 2 000 mg/dygn. I sällsynta fall har upp till 4 000 mg dagligen givits.

Behandlingskontroll:
Kontroll av kalium bör utföras i början av behandlingen samt hos patienter på samtidig digitalismedicinering. Vid långtidsbehandling bör regelbundna kontroller utföras av såväl kalium som natrium, klorid och bikarbonat.

Varningar och försiktighet

- 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 elektrolytbalansrubbning 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.

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 Furix 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, svettningsattacker, rastlöshet, illamående, hypertoni och takykardi.

Ototoxiska läkemedel (såsom aminoglykosider och etakrynsyra): Furosemid kan potentiera 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 Furix 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 arytmi (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 vätskebalanas upprätthålls när furosemid ges för att åstadkomma diures under cisplatinbehandling.

Sukralfat: Oralt furosemid och sulkralfat 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 metotrexatbiverkingar 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 kontraströnt gen 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

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

Amning

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 vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).
Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Hemokoncentration
	Mindre vanliga	Trombocytopeni
	Sällsynta	Leukopeni, eosinofili
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, aplastisk anemi eller haemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Allvarliga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner (ex. chock)
	Ingen känd frekvens	Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Elektrolytstörningar (inklusive symtomatiska), dehydrering och hypovolemi, särskilt hos äldre patienter, ökat blodkreatinin, ökade blodtriglycerider
	Vanliga	Hyponatremi, hypokloremi, hypokalemi, ökat blodkolesterol, hyperurikemi, giktattacker
	Mindre vanliga	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 nervsystemet	Vanliga	Leverencefalopati hos patienter med hepatocellulär insufficiens
	Sällsynta	Parestesi
	Ingen känd frekvens	Yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtryckssänkning)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	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
	Sällsynta	Tinnitus
Blodkärl	Sällsynta	Vaskulit
	Ingen känd frekvens	Trombos
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
	Sällsynta	Kräkningar, diarré
	Mycket sällsynt	Akut pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Kolestas, transaminasstegring
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	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 generaliserat pustulöst eksem (AGEP), DRESS (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom), lichenoida reaktioner
Njurar och urinvägar	Vanlig	Ökad urinvolym
	Sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit
	Ingen känd frekvens	Ökat urinnatrium, ökat urinklorid, urinretention (hos patienter med partiell obstruktion av urinutflöde), njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Den kliniska bidlen vid akut eller kronisk överdosering beror huvudsakligen på omfattningnen 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 as. 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 syrabasbalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Furosemid är en sulfonamid av typen ''high ceiling diuretics'' med snabbt insättande, dosberoende effekt. Det verkar huvudsakligen genom hämning av kloridresorptionen i den uppåtstigande skänkeln av Henles slynga, men verkar även i proximala och distala tubuli. Parallellt till den ökade kloridutsöndringen ökar utsöndringen av natrium, kalcium och magnesium. Också kaliumutsöndringen ökar, medan bikarbonatutsöndringen praktiskt tagit ej påverkas. Den resulterande diuresen är kraftig med en åtföljande, vanligen svagt blodtryckssänkande effekt.

Farmakodynamisk effekt
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 diuretiska effekten sätter in efter 0,5-1 timme, är maximal efter 1-2 timmar och varar 4-6 timmar; den antihypertensiva effekten varar längre.
Furosemids starka diuretiska effekt potentierar den antihypertensiva verkan av andra medel. Vid hypertoni i samband med nedsatt njurfunktion kan furosemid, i motsats till vanliga tiazider, åstadkomma behövlig diures.

Farmakokinetik

Absorption
Efter peroral tillförsel absorberas furosemid vanligen snabbt. Vid uttalade ödem har nedsatt biologisk tillgänglighet noterats, sannolikt som följd av försämrad absorption i mag-tarmkanalen. Absorptionen av furosemid kan fördröjas och reduceras något vid samtidigt födointag.

Distribution
Proteinbindningsgraden i plasma är hög.

Metabolism och eliminering
Furosemid utsöndras till 2/3 via njurarna, resten via faeces, och eliminationen är avslutad inom 24 timmar. Endast en mindre del metaboliseras.

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
1 tablett innehåller: Furosemid 500 mg

Förteckning över hjälpämnen
Vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, potatisstärkelse, povidon, mikrostallincellulosa, talk, renat vatten.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Furosemid

Miljörisk: Användning av furosemid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Furosemid är potentiellt persistent.
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 (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}*A*(100-R)$
PEC = 0.37 µg/L

Where:
A = 2696.87 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).
R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = $1*10^{7}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies:
Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):
EC_{50} 72 h = 142 mg/L (guideline OECD 201) (Ref.2)

Crustacean - Fresh water flea (Daphnia magna):
EC_{50} 48 h = 239 mg/L (guideline OECD 202) (Ref.2)

Fish - Sheepshed minnow (Cyprinodon variegatus variegatus):
LC_{50} 96 h = 497 mg/L (guideline OECD 203) (Ref.2)

PNEC = 142 µg/L (justification of chosen assessment factor)
PNEC (µg/L) = lowest EC_{50}/1000 where 1000 is the assessment factor used. EC_{50} for Pseudokirchneriella subcapitata has been used as for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.37 µg/L / 142 µg/L = 0.0026
PEC/PNEC < 0.1 which justifies the phrase ”Användning av läkemedlet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.”

Degradation
Test results from "closed bottle test" (OECD guideline 301D) shows that the biological degradation is 0% in 28 days (Ref. 2). There is no information regarding the metabolites.

Furosemide is potentially persistent.

Bioaccumulation
Partitioning coefficient:
Log K_{ow} ≤ 0 at pH 7, test method used to determine log K_{ow} is a HPLC with C_{18} analytical column (Ref.2)
Since log K_{ow} < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
2. Nycomed AB, ”Test Results for the Test Substance Furosemide”, Report No. R 196-05, date 2005-06-14.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras vid högst 25 ºC. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Furix 500 mg är en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 13,5 mm. Den är präglad med AB 23 på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Tablett 500 mg en vit, rund tablett med brytskåra och en diameter på 13,5 mm. Den är präglad med AB 23 på ena sidan

100 tablett(er) burk, 322:77, F
98 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
20 tablett(er) burk, *tillhandahålls ej*