

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diural 10 mg/ml dråper, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 10 mg furosemid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml inneholder 94 mg alkohol (etanol), tilsvarende 9,4 % (m/V).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dråper, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alle former for ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon. Forsert diurese ved intoksikasjoner. Hypertensjon hvor tiazider ikke er egnet, som ved sterkt nedsatt nyrefunksjon eller diabetes. Forsøksvis hvor andre diuretika ikke har gitt effekt. Barn: Hovedindikasjon er hjertesvikt. For øvrig er indikasjonsområdet som ovenfor angitt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen individualiseres og avpasses etter den kliniske tilstanden. Dråper er beregnet for bruk i pediatri eller til pasienter hvor flytende preparater er å foretrekke.

Voksne

Individuell, 20-160 mg daglig fordelt på 1-3 doser.

Ødemer: 20-40 mg, fortrinnsvis om morgenen, er ofte tilstrekkelig. Iblant kreves høyere doser, 80-160 mg daglig, fortrinnsvis fordelt på 2-3 enkeltdoser.

Etter at ødemene er eliminert, er det ofte tilstrekkelig med 20 mg dose.

Premenstruell tensjon: 20-40 mg 5-7 dager premenstruelt samt 1. menstruasjonsdag.

Hypertensjon: 40-80 mg initialt. Vedlikeholdsbehandling 20-80 mg daglig.

Pediatrisk populasjon

Veiledende dose til barn: 1-3 mg/kg pr. døgn.

Administrasjonsmåte

Dråpene skal svelges.

Dosering i forbindelse med måltid kan forsinke absorpsjonshastigheten.

Minste pakning er vedlagt gradert pipette for dosering av volum under 1 ml.

Største pakning er vedlagt gradert medisinnål for dosering av volum 1-10 ml.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypertensjon under graviditet (Se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming).

- Truende eller manifest leversvikt og leverkoma.
- Anuri som ikke har respondert på furosemid, bumetamid eller torasemid.
- Dehydrering eller hypovolemi.
- Allergi overfor sulfonamider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon som fører til svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet kan forekomme hos pasienter som får behandling med furosemid, særlig hos eldre personer, pasienter som bruker andre legemidler som kan forårsake hypotensjon og pasienter med andre medisinske tilstander som medfører risiko for hypotensjon.

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med stor risiko for utvikling av elektrolyttforstyrrelser eller ved hypovolemi.

Serumkalium bør bestemmes før behandling startes og bør kontrolleres regelmessig, særlig ved høy dosering. Hypokalemi sees særlig hos eldre pasienter med hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon og ensidig ernæring. Man må spesielt være oppmerksom på hypokalemi hos digitaliserte pasienter.

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus og urinsyregikt, da loopdiuretika kan forverre disse tilstandene. Hos pasienter disponert for urinsyregikt må urinsyrekonsentrasjonen i serum kontrolleres.

Pasienter på adekvat diuretikabehandling skal ikke stå på streng saltfattig kost, da behandling med loopdiuretika kan gi hyponatremi.

Urinmengden skal kontrolleres. Pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen krever nøye overvåkning, spesielt i begynnelsen av behandlingen.

Pediatrik populasjon

Furosemid bør gis med forsiktighet til premature barn og spedbarn på grunn av risiko for utvikling av nefrokalsinose (se pkt. 4.8). Nyrefunksjonen bør monitoreres og renal ultralyd bør vurderes.

Hjelpestoffer

Etanol

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Yngre barn kan derimot bli påvirket, f. eks. kan de føle seg søvnige. Alkohol i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler (se pkt 4.5). Alkoholinnholdet bør tas i betraktning ved bruk hos gravide og ammende, samt hos pasienter som er avhengige av alkohol.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 16 ml, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De klinisk betydningsfulle interaksjonene med diuretika skyldes dels deres virkning på elektrolytter, glukose, urinsyre og dels direkte renale legemiddelinteraksjoner via hemodynamiske, glomerulære og tubulære mekanismer.

Aminoglykosider

Furosemid kan forsterke ototoksisiteten av aminoglykosider og andre ototoksiske legemidler. Da dette kan føre til irreversibel skade, må disse legemidlene bare gis samtidig med furosemid dersom sterke medisinske grunner foreligger.

Cefalosporiner

De skadelige effektene av nefrotoksiske legemidler kan øke. Nedsatt nyrefunksjon kan utvikles hos pasienter som samtidig får høye doser av visse cefalosporinger og furosemid.

Kloralhydrat

I enkeltstående tilfeller kan intravenøs administrering av furosemid innen 24 timer etter inntak av kloralhydrat føre til flushing, svettetokter, rastløshet, kvalme, økt blodtrykk og takykardi. Samtidig bruk av furosemid og kloralhydrat anbefales derfor ikke.

Litium

Furosemid reduserer utskillelsen av litium, noe som kan gi økte plasmakonsentrasjoner av litium som kan indusere litiumtoksisitet. Serumlitiumverdiene må kontrolleres regelmessig ved samtidig bruk av furosemid.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

Samtidig bruk av antiinflammatoriske legemidler av typen naproksen og furosemid kan redusere den diuretiske effekten, dette muligens via hemming av prostaglandinsyntesen. Hos pasienter med dehydrering eller hypovolemi kan ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler forårsake akutt nyresvikt.

Antiepileptika

Minsket effekt av furosemid kan inntreffe ved samtidig administrering av fenytoin.

Ved samtidig bruk av furosemid og karbamazepin er det sett tilfeller av hyponatremi.

ACE-hemmer

Pasienter som bruker diuretika kan få alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon ved oppstart med ACE-hemmer eller ved doseøkning. Furosemid bør derfor midlertidig seponeres, eventuelt reduseres dosen tre dager før behandlingen med ACE-hemmer påbegynnes eller dosen økes.

Legemidler med tubulær sekresjon

Legemidler som i likhet med furosemid gjennomgår tubulær sekresjon, kan redusere effekten av furosemid. Motsatt kan furosemid redusere den renale eliminasjonen av disse legemidlene. Ved høydosebehandling kan dette føre til økte serumnivåer med økt risiko for bivirkninger. F.eks. probenecid, metotreksat, zidovudin.

Legemidler som interagerer med etanol

Innholdet av etanol i dette legemidlet kan forårsake interaksjoner med andre legemidler. Det bør derfor undersøkes om andre legemidler som brukes samtidig har interaksjoner med etanol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Furosemid skal ikke brukes ved preeklampsi (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Farmakodynamiske effekter som elektrolyttforstyrrelser, redusert plasmavolum og neonatal trombocytopeni kan være skadelig for fosteret.

Furosemid krysser placenta og behandling av gravide må bare skje på streng indikasjon.

Amming

Furosemid går over i morsmelk og kan hemme laktasjonen.

Det er sannsynlig at barn som ammes kan påvirkes ved terapeutiske doser.

Preparatet skal derfor ikke brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Furosemid antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Diural kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene inntreffer ved behandling med høye doser, ca. 95 % av reaksjonene er doseavhengige. Vanligst er elektrolyttforstyrrelser (ca. 5 %), hovedsakelig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon samt ved bruk av høye doser til pasienter med nyreinsuffisiens.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Dehydrering Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hypokloremi, retensjon av urinsyre Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Svimmelhet, besvimelse og tap av bevissthet (forårsaket av symptomatisk hypotensjon)
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Døvhets (i enkelte tilfeller irreversibel) Tinnitus og reversibel nedsatt hørsel ved høye plasmakonsentrasjoner
Karsykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hypotensjon Hypovolemi ved intens terapi
Gastrointestinale sykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Kvalme og brekninger
Hud- og underhudssykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Allergiske reaksjoner, vaskulitter, urtikaria, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, purpura, utslett, pruritus Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Nefrokalsinose hos premature og spedbarn (se pkt. 4.4)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Interstitiell nefritt

I enkelte tilfeller har intrahepatisk kolestase, økning av leverenzymer eller akutt pankreatitt vært rapportert. Fotosensibilisering er sett i enkelte tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer inkluderer dehydrering, elektrolyttforstyrrelser og hypotensjon på grunn av høy diurese. Opptil 2 g er sannsynligvis ufarlig for friske voksne. Ved tilførsel av store doser furosemid ved nedsatt nyrefunksjon, er det rapportert ototoksiske reaksjoner. *Symptomer ved forgiftning:* Kramper pga. natrium- og kloridmangel. *Behandling:* Parenteral tilførsel av natriumklorid og vann.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika, ATC-kode: C03C A01

Virkningsmekanisme

Virkestoffet furosemid er et sulfonamidderivat. Furosemid er et kortvirkende loop-diuretikum med raskt innsettende, doseavhengig effekt. Det virker hovedsakelig gjennom hemming av reabsorpsjonen av klorid i den oppadstigende del av Henles slynge, men virker også i proksimale og distale tubuli. Samtidig med den økede kloridutskillelsen øker utskillelsen av natrium, kalsium og magnesium. Også kaliumutskillelsen øker, men bikarbonatutskillelsen påvirkes praktisk talt ikke. Den resulterende diuresen er kraftig med en etterfølgende vanligvis svak, blodtrykkssenkende effekt.

Farmakodynamiske effekter

Ved lungeødem gir furosemid før diuresen setter inn, en rask økning av venekapasiteten som i sin tur forårsaker en senkning av fyllingstrykket i venstre kammer. Effekten setter vanligvis inn etter ½-1 time, er maksimal etter 1-2 timer og varer 4-6 timer.

Den antihypertensive effekten varer lengre enn den diuretiske. Diuresen kombinert med en vaskulær effekt reduserer venøs tilbakestrømning til hjertet, "preload" reduseres og derved hjertets arbeid. Den antihypertensive effekten er svakere hos loop-diuretika enn hos tiazider.

5.2 Farmakokinetisk egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral tilførsel absorberes furosemid vanligvis raskt. Biotilgjengelighet: ca. 65 %. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås etter ½-3 timer. Absorpsjonen av furosemid kan forsinkes og reduseres noe ved samtidig fødeinntak.

Ved uttalte ødemer har det blitt notert nedsatt biologisk tilgjengelighet, sannsynligvis på grunn av redusert absorpsjon i mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden i plasma er høy, ca. 96 %. Distribusjonsvolum: Ca. 0,1 l/kg.

Eliminasjon

2/3 av furosemiddosen utskilles via nyrene, resten via feces, og eliminasjonen er avsluttet innen 24 timer.

Bare en mindre del metaboliseres.

Halveringstid: 1-2 timer. Forlenges ved nedsatt nyrefunksjon.

Clearance: Ca. 20 ml/min/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen opplysninger av sikkerhetsmessig betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sakkarinnatrium (E 954)

Natriumhydroksid (E 524)

Etanol 96 %

Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml flaske med gradert pipette (0,2-1 ml).

Pipette benyttes for oppmåling av doser under 1 ml.

Medisinnål benyttes for oppmåling av doser 1-10 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6691

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. januar 1982

Dato for siste fornyelse: 14. oktober 2006

10. OPPDATERINGSDATO

13.09.2023