

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lasix Retard 30 mg og 60 mg depotkapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver depotkapsel inneholder: furosemid 30 mg eller 60 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Depotkapsel, hard.

Øvre kapseldel er opak grønn, nedre kapseldel er opak gul.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Vedlikeholdsbehandling ved hjertesvikt eller ved ødemer av annen årsak. Mild til moderat hypertensjon med hjertesvikt hvor annen ødemterapi ikke er egnet, f.eks. ved nedsatt nyrefunksjon eller ved nedsatt glukosetoleranse/diabetes. Hypertensjon hvor tiazider er kontraindisert.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Dosen individualiseres og avpasses etter den kliniske tilstand. Dosering i forbindelse med måltid kan forsinke absorpsjonen.

*Ødemer:* 60 mg pr. dag initialt. Kan eventuelt senere justeres ned til 30 mg som vedlikeholdsdose.

*Hypertensjon:* Vanlig startdose er 30 mg pr. dag, gitt som engangsdose om morgenen. Kan eventuelt økes etter noen ukers behandling. Ved dosering over 120 mg pr. døgn bør furosemid tabletter overveies.

#### Administrasjonsmåte

Kapslene svelges hele med et ½ glass væske. Kapslene kan åpnes, men innholdet må ikke knuses eller deles.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.  
Truende eller manifest leversvikt og leverkoma. Anuri som ikke har respondert på furosemid, bumetamid eller torasemid. Dehydrering eller hypovolemi. Allergi for sulfonamider.  
Hos pasienter med alvorlig hypokalemi.  
Hos pasienter med alvorlig hyponatremi.  
Hos pasienter med pre-komatøse eller komatøse tilstander assosiert med hepatisk encefalopati.  
Hos pasienter som ammer.  
Hypertensjon under graviditet. Se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

Grundig monitorering er nødvendig:

- hos pasienter med hypotensjon og pasienter som utsettes for stor risiko ved et eventuelt kraftig blodtryksfall

- hos pasienter med hepatorenalt syndrom
- hos pasienter med hypoproteinemi. Forsiktig dosetitrering er nødvendig.
- hos premature spedbarn må nyrefunksjonen monitoreres og renal ultralyd utføres.

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.

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. Regelmessig monitorering av serumkalium, -natrium og kreatinin anbefales vanligvis under furosemidbehandling, særlig tett monitorering kreves hos pasienter med høy risiko for å utvikle elektrolyttforstyrrelser eller i tilfelle av betydelig ekstra væsketap. Hypovolemi eller dehydrering og enhver betydelig elektrolytt- og syre-base- forstyrrelse må korrigeres.

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

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

Urinmengden skal kontrolleres. Hos pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen kan økt urinproduksjon provosere eller forverre plagene. Derfor kreves nøye overvåkning av disse pasientene, spesielt i begynnelsen av behandlingen.

#### *Samtidig bruk med risperidon*

I placebokontrollerte studier med eldre, demente pasienter ble det sett høyere mortalitet hos de som både fikk furosemid og risperidon samtidig sammenlignet med de som fikk enten risperidon eller furosemid alene. Det er ikke gjort lignende funn ved samtidig bruk av andre diuretika (hovedsaklig tiaziddiuretika i lav dose) og risperidon.

Mekanismen bak funnet er ikke kjent, og det er ikke observert noe konsekvent mønster knyttet til dødsårsak. Forsiktighet skal utvises og nytten veies opp mot risikoen før denne kombinasjonen gis. Uavhengig av behandling skal dehydrering unngås hos eldre pasienter med demens, da dette viste seg å være en risikofaktor for mortalitet (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres.

#### Hjelpestoffer

30 mg depotkapsler: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, 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.

#### Legemidler som ikke anbefales samtidig med furosemid:

##### *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.

### *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.

### *Interaksjoner som krever forsiktighet ved bruk:*

#### *Cefalosporiner*

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

#### *Cisplatin*

Det er en risiko for ototoksiske effekter hvis cisplatin og furosemid gis samtidig. I tillegg kan nefrotoksisitet forsterkes hvis furosemid ikke gis i lave doser og med positiv væskebalanse når det brukes for å oppnå forsterket diurese under cisplatinbehandling.

#### *Sukralfat*

Oral furosemid og sukralfat må ikke tas med mindre enn 2 timers mellomrom, ettersom sukralfat reduserer absorpsjonen av furosemid fra tarmen.

#### *ACE-hemmere og angiotensin II reseptor antagonister*

Pasienter som får diuretika kan få alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon, inklusive nyresvikt, særlig hvis ACE hemmere eller angiotensin II reseptor antagonister gis for første gang eller i økt dose. Det bør vurderes å seponere furosemid midlertidig, alternativt å redusere dosen av furosemid i tre dager før behandling påbegynnes eller dosen økes av ACE-hemmer eller angiotensin II reseptor antagonist.

#### *Aliskiren*

Aliskiren reduserer plasmakonsentrasjonen av furosemid gitt via munnen. Det anbefales å overvåke den diuretiske effekten av furosemid ved oppstart eller dosejustering av samtidig behandling med aliskiren.

#### *Litium*

Furosemid reduserer utskillelsen av litium, noe som kan gi økte plasmakonsentrasjoner av litium og økt risiko for kardiotoxiske og neurotoksiske effekter av litium. Serumlitiumverdiene må kontrolleres regelmessig ved samtidig bruk av furosemid.

### *Øvrige interaksjoner av betydning:*

#### *Antiepileptika*

Minskert effekt av furosemid kan inntreffe ved samtidig administrering av fenytoin. Ved samtidig bruk av furosemid og karbamazepin er det sett tilfeller av hyponatremi.

#### *Ciklosporin*

Samtidig inntak av ciklosporin A og furosemid er forbundet med økt risiko for giktarttritt sekundært til furosemidindusert hyperurikemi og ciklosporin svekkelse av renal uratutskillelse.

#### *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. Eks: probenecid, metotrexat, zidovudin.

#### *Røntgenkontrastmidler*

Pasienter med høy risiko for røntgenkontrastnefropati som behandles med furosemid har høyere insidens av nedsatt renal funksjon etter å ha fått røntgenkontrast enn høyrisikopasienter som bare får intravenøs væsketilførsel før de får røntgenkontrast.

#### *Ikke-steroid anti-inflammatoriske midler*

Samtidig behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler av typen naproksen og acetylsalisylsyre, kan redusere effekten av furosemid. Hos dehydrerte eller hypovolemiske pasienter kan ikke-steroid anti-inflammatoriske midler medføre akutt nyresvikt. Salisylattoksisitet kan øke ved samtidig bruk av furosemid.

#### *Kortikosteroider, karbenoksolon, lakris*

Kortikosteroider, karbenoksolon, lakris i store mengder og langvarig bruk av avføringsmidler kan øke risikoen for å utvikle hypokalemi.

#### *Digitalis*

Noen elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi) kan øke toksisiteten av visse andre legemidler (f.eks. digitalispreparater og legemidler som medfører forlengelse av QT-intervallet).

#### *Antihypertensiva*

Hvis antihypertensive midler, diuretika eller andre legemidler med blodtrykkssenkende potensial gis samtidig med furosemid, kan et kraftigere blodtrykksfall ventes.

#### *Antidiabetika og sympatomimetika*

Effekten av antidiabetiske legemidler og blodtrykksøkende sympatomimetika kan reduseres.

#### *Kurare, teofyllin*

Effekten av kurareliggende muskelavslappende legemidler eller teofyllin kan øke.

#### *Risperidon*

Forsiktighet skal utvises og nytte veies opp mot risiko før kombinasjonen risperidon og furosemid gis (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

*Levotyrosin:* høye doser furosemid kan hemme binding av thyreoideahormoner til transportproteiner og dermed initielt føre til en forbigående økning av frie thyreoideahormoner, etterfulgt av en generell nedgang i totalt thyreoideahormonnivå. Nivået av thyreoideahormoner bør kontrolleres.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Furosemid skal ikke brukes ved preeklampsi (se 4.3 Kontraindikasjoner). Farmakodynamiske effekter som elektrolyttforstyrrelser, redusert plasmavolum og neonatal trombocytopeni kan være skadelig for fosteret.

Behandling av gravide må bare skje på streng indikasjon. Behandling under svangerskapet krever monitorering av fosterets vekst.

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**

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Lasix Retard kapsler 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, hovedsakelig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon samt ved bruk av høye doser til pasienter med nyreinsuffisiens.

Bivirkningsfrekvensene er i henhold til CIOMS definert som:

svært vanlige ( $\geq 10$  %); vanlige ( $\geq 1$  til  $< 10$  %); mindre vanlige ( $\geq 0,1$  til  $< 1$  %); sjeldne ( $\geq 0,01$  til  $< 0,1$  %); svært sjeldne ( $< 0,01$  %), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkningsfrekvensen er fastsatt ut fra litteraturdata hvor furosemid ble brukt hos totalt 1387 pasienter, i ulike doser og ved forskjellige indikasjoner.

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Svært vanlige: Elektrolyttforstyrrelser, dehydrering og hypovolemi.

Vanlige: Hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi, økt nivå av urinsyre i serum med økt risiko for anfall av urinsyregikt.

Sjeldne: Hyperglykemi.

Ikke kjent: hypomagnesemi, hypokalsemi, metabolsk alkalose, Pseudo-Bartter- syndrom ved feilbruk og/eller langvarig bruk av furosemid.

#### Karsykdommer:

Sjeldne: Vaskulitt.

Ikke kjent: Trombosetendens.

#### Sykdommer i nyre og urinveier:

Sjeldne: Interstitiell nefritt.

Ikke kjent: Akutt urinretensjon hos pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen. Nefrokalsinose/nefrolitiasis hos premature spedbarn. Nyresvikt (se pkt. 4.5).

#### Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige: Kvalme.

Sjeldne: Brekninger, diaré.

Svært sjeldne: Akutt pankreatitt.

#### Sykdommer i lever og galleveier:

Svært sjeldne: Intrahepatisk kolestase, økning i leverenzzymer.

#### Sykdommer i øre og labyrint:

Mindre vanlige: Reversibel nedsatt hørsel ved høye plasmakonsentrasjoner. Døvhets (i enkelte tilfeller irreversibel).

Sjeldne: Tinnitus.

#### Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Kløe, urtikaria, erythema multiforme, bulløs pemfigoid, eksfoliativ dermatitt, purpura og fotosensibilisering.

Ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Andre typer utslett og bulløse skader, lichenoid reaksjoner.

#### Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Allergiske reaksjoner. Alvorlige anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner.

Ikke kjent: forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus.

#### Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Hepatisk encefalopati hos pasienter med hepatocellulær svikt.

Sjeldne: Parestesi.

Ikke kjent: Svimmelhet, besvimelse eller tap av bevissthet, hodepine.

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Vanlige: Hemokonsentrasjon.

Mindre vanlige: Trombocytopeni

Sjeldne: Leukopeni. Eosinofili.

Svært sjeldne: Aplastisk anemi, agranulocytose, hemolytisk anemi.

#### Medfødte og familiære/genetisk sykdommer:

Ikke kjent: hvis furosemid gis til premature spedbarn i løpet av første leveuke kan det øke risikoen for vedvarende patent ductus arteriosus.

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Sjeldne: Feber.

#### Undersøkelser:

Svært vanlig: Økt serumnivå av triglyserider og kreatinin.

Vanlig: Økt serumnivå av kolesterol

Ikke kjent: Økt serumnivå av urea.

#### 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det kliniske bildet ved akutt eller kronisk overdosering avhenger først og fremst av omfanget og følgene av forstyrrelsene i elektrolytt- og væskebalansen, f.eks. hypovolemi, dehydrering, hemokonsentrasjon, hjerterytmier (inkludert AV-blokk og ventrikkelflimmer). Symptomer på disse forstyrrelsene omfatter alvorlig hypotensjon (som kan føre til sjokk), akutt nyresvikt, trombose, delirium, paralysis flaccidus, apati og forvirring.

Ingen spesifikk antidot er kjent. Ved nylig inntak bør man forsøke å begrense ytterligere systemisk absorpsjon ved f.eks. magetømming eller ved å minske absorpsjonen (f.eks. med aktivt kull).

Klinisk relevante forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen må korrigeres. Foruten forebyggende tiltak og behandling av alvorlige komplikasjoner forårsaket av forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen og av andre virkninger på kroppen, kan det behøves allmenn og spesifikk medisinsk overvåkning samt terapeutiske tiltak.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika, ATC-kode: C03C A01

#### *Virkningsmekanisme*

Furosemid er et loop-diuretikum som gir en forholdsvis kraftig, kortvarig og hurtig innsettende diurese. Furosemid blokkerer  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$  co-transportsystemet i den luminale cellemembranen av den brede oppadstigende delen av Henles slynge.

#### *Farmakodynamiske effekter*

Den saluretiske effekten av furosemid avhenger av den mengde legemiddel som når tubulær lumen via en aniontransportmekanisme. Den diuretiske effekten avhenger av en hemming av reabsorpsjonen av natriumklorid i denne delen av Henles slynge, som resulterer i at den fraksjonelle natriumutskillelsen kan komme opp i så mye som 35 % av den glomerulære natriumfiltrasjonen. Sekundære effekter av den økte natriumutskillelsen er økt urinutskillelse (pga. osmotisk bundet vann) samt økt distal tubulær kaliumsekresjon. Utskillelsen av kalsium- og magnesiumioner er også økt.

Furosemid hemmer den tubulo-glomerulære feed-backmekanismen i macula densa, som fører til at den saluretiske effekten ikke minsker. Furosemid gir en doseavhengig stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Ved hjertesvikt forårsaker furosemid en hurtig minskning av hjertets preload ved å dilatere de venøse kapasitanskarene. Denne tidlige vaskulære effekten synes å være prostaglandin-mediert og forutsetter en adekvat nyrefunksjon med aktivering av renin-angiotensin-systemet og en intakt prostaglandinsyntese. På grunn av sin natriuretiske effekt minsker furosemid dessuten den vaskulære reaktiviteten for katekolaminer, som er øket hos hypertensive pasienter.

Den antihypertensive effekten skyldes øket natriumutskillelse, minsket blodvolum og redusert svar hos glatt muskulatur på vasokonstriktorsk stimulerings.

Den diuretiske effekten av furosemid inntreffer i løpet av 15 minutter etter en intravenøs dose og i løpet av 1 time etter en peroral dose.

En doseavhengig økning av diuresen og natriuresen er vist hos friske forsøkspersoner som har fått furosemid i doser på 10 - 100 mg. Effekten varer ca. 3 timer etter en intravenøs dose på 20 mg furosemid og 3-6 timer etter en peroral dose på 40 mg hos friske forsøkspersoner.

Forholdet mellom intratubulære konsentrasjoner av ubundet furosemid (beregnet på utskillelseshastigheten av furosemid i urinen) og den natriuretiske effekt representeres hos pasienter i form av en sigmoid kurve med en minimal utskillelseshastighet på ca. 10 µg pr. minutt. En kontinuerlig infusjon av furosemid er derfor mer effektiv enn gjentatte bolusinjeksjoner. Dessuten oppnås det over en viss bolusdose ingen signifikant økning av effekten. Effekten av furosemid er redusert hvis den tubulære sekresjonen eller den intratubulære albuminbindingen av furosemid er minsket.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon*

Depotkapslene inneholder furosemidgranula overtrukket med et magesaftresistent lag. En gradvis utløsning av aktiv substans reduserer toppene i plasmakonsentrasjonene. Sammenlignet med tabletter forlenges absorpsjonsfasen og en jevnere effekt oppnås.

Diuresen starter vanligvis 1/2 time etter inntak av Lasix Retard kapsler og effekten varer i ca. 4-8 timer. Absorpsjonen viser stor inter- og intraindividuell variasjon.

### *Distribusjon*

Distribusjonsvolumet for furosemid er 0,1-2 liter/kg kroppsvekt. Distribusjonsvolumet kan være høyere, avhengig av den underliggende sykdommen. Furosemid er i høy grad (mer enn 98 %) bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

### *Biotransformasjon/Eliminasjon*

Furosemid elimineres hovedsakelig i uforandret form, først og fremst ved sekresjon til proksimale tubuli. Etter intravenøs tilførsel utskilles 60-70 % av furosemiddosen denne veien. En glukuronidmetabolitt av furosemid utgjør 10-20 % av substansene som gjenfinnes i urinen. Resten utskilles via faeces, sannsynligvis etter biliær sekresjon.

Den terminale halveringstiden for furosemid er 1-1,5 timer.

### Pasientfaktorer

#### *Nyresykdom*

Ved nyresvikt er eliminasjonen av furosemid nedsatt; den terminale halveringstiden kan være opp til 24 timer hos pasienter med alvorlig nyresvikt.

Ved nefrotisk syndrom fører den minskete konsentrasjonen av plasmaproteiner til en høyere konsentrasjon av ubundet (fritt) furosemid. Derimot er effekten av furosemid minsket hos disse pasientene pga. binding til intratubulært albumin og redusert tubulær sekresjon.

Furosemid blir i liten grad dialyserbart hos pasienter som gjennomgår hemodialyse, peritonealdialyse og CAPD.

#### *Leversvikt*

Ved leversvikt er halveringstiden for furosemid økt med 30-90% pga. større distribusjonsvolum. Dessuten foreligger i denne pasientgruppen en bred variasjon i de farmakokinetiske parametre. (Se 4.3 Kontraindikasjoner)

#### *Hjertesvikt, alvorlig hypertensjon, eldre*

Eliminasjonen av furosemid kan være forsinket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, f.eks. hos pasienter med hjertesvikt, alvorlig hypertensjon eller hos eldre.

#### *Premature og fullbårne barn*

Avhengig av nyrenes modenhetsgrad, kan eliminasjonen av furosemid være forlenget. Metabolismen er også redusert hvis barnets glukuroniseringskapasitet er nedsatt. Den terminale halveringstiden er mindre enn 12 timer hos barn med en postkonsepsjonsalder på over 33 uker. Hos barn over 2 måneder eller eldre er terminal clearance den samme som hos voksne.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### *Akutt toksisitet*

Studier gjennomført med peroral og intravenøs administrering av furosemid til ulike arter gnagere viste lav akutt toksisitet. Peroral LD50 for furosemid ligger mellom 1050 og 4600 mg/kg hos mus og rotter og 243 mg/kg hos marsvin. Hos hunder er peroral LD50 ca. 2000 mg/kg og i.v. LD50 er mer enn 400 mg/kg.

#### *Kronisk toksisitet*

Hos rotter og hunder ble det etter 6 og 12 måneder observert nyreforandringer (inkl. fokal fibrose, kalsifikasjon) i gruppene som fikk den høyeste dosen (10-20 ganger den terapeutiske dosen til mennesker).

#### *Ototoksitet*

Furosemid kan interferere med transportmekanismer i det indre ørets stria vascularis, noe som eventuelt kan føre til hørselsforstyrrelser som vanligvis er reversible.

#### *Reproduksjonstoksikologi*

Furosemid reduserte ikke fertiliteten hos hann- og hunnrotter ved daglige perorale doser på 90 mg/kg kroppsvekt eller hos hann- og hunnmus ved daglige perorale doser på 200 mg/kg.

Ingen relevante embryotoksiske eller teratogene effekter ble notert hos ulike pattedyrarter (mus, rotte, katt, kanin, hund) etter behandling med furosemid. Forlenget renal modning, en reduksjon i antall differensierte glomeruli er beskrevet hos avkom av rotter som ble behandlet med 75 mg furosemid pr. kg kroppsvekt dagene 7-11 og 14-18 under drektigheten.

Furosemid passerer placentabarrieren, og i navlestrengblodet er serumkonsentrasjonen den samme som hos moryret. Hittil er det ikke observert noen misdannelser hos menneske som kan settes i forbindelse med eksponering for furosemid. Tilstrekkelig erfaring foreligger imidlertid ikke til å kunne bedømme eventuelle skadelige effekter på embryoet/fosteret. Urinproduksjonen hos fosteret kan bli stimulert in utero.

Urolitiasis og nefrokalcinose er observert etter behandling av premature barn. Ingen studier er gjennomført for å bedømme effekten av furosemid ved inntak via morsmelk.

#### *Mutagenisitet*

Ved in vitro-forsøk på bakterier og pattedyrceller er det oppnådd både positive og negative resultat. Induksjon av gen- og kromosommutasjoner er imidlertid bare blitt observert ved cytotoksiske konsentrasjoner.

### *Neoplastisk potensiale*

Ca. 200 mg furosemid/kg kroppsvekt (14 000 ppm) ble administrert sammen med fôr til hunnmus og hannrotter over en 2-årsperiode. Øket insidens av mamma-adenomkarcinom ble observert hos musene, men ikke hos rottene. Denne dosen er betydelig større enn terapeutiske doser til mennesker. Dessuten var disse tumorene morfologisk identiske med tumorene som oppstår spontant og som ble observert hos 2-8 % i kontrollgruppen.

Det er derfor usannsynlig at tumorinsidensen er relevant til behandling av mennesker. Det finnes ingenting som tyder på at insidensen av mamma-adenomkarcinom er økt etter bruk av furosemid. Ut ifra epidemiologiske studier er det ikke mulig å klassifisere karsinogenisiteten av furosemid hos mennesker.

I en karsinogenisitetsstudie ble furosemid administrert til rotter i daglige doser på 15 og 30 mg/kg kroppsvekt. Hannrotter i dosegruppen 15 mg/kg viste en marginal økning av uvanlige tumorer, men ikke i dosegruppen 30 mg/kg. Disse funn anses å være av underordnet betydning.

Nitrosaminindusert urinblærekarcinogenese hos rotte viste ingen tegn på at furosemid er en fremmede faktor.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### *Pellets:*

Sukrose  
Maisstivelse  
Povidon 25 000  
Talkum  
Skjellakk  
Stearinsyre  
Aluminiumhydroksid

#### *Kapselskall, øvre del:*

Gul jernoksid (E 172)  
Indigotin (E 132)  
Titandioksid (E 171)  
Gelatin

#### *Kapselskall, nedre del:*

Gul jernoksid (E 172)  
Titandioksid (E 171)  
Gelatin

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30°C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning: PVC-folie og aluminiumfolie.

Pakningsstørrelser

30 mg: 100 depotkapsler

60 mg: 30 og 100 depotkapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)**

*Depotkapsler 30 mg:* 6895

*Depotkapsler 60 mg:* 6896

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.01.1984

Dato for siste fornyelse: 02.11.2010

## **10. OPPDATERINGSDATO**

01.11.2022