

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Furosemid hameln 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 10 mg furosemida (10 mg/ml).
2 ml raztopine vsebujeta 20 mg furosemida (10 mg/ml).
5 ml raztopine vsebuje 50 mg furosemida (10 mg/ml).
25 ml raztopine vsebuje 250 mg furosemida (10 mg/ml).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje največ 4 mg natrija na 1 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Zdravilo Furosemid hameln je bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Vrednost pH 8,0–9,3

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Furosemid hameln je diuretik, ki je indiciran za uporabo, kadar je potrebna hitra in učinkovita diureza. Intravenska oblika je primerna za uporabo v nujnih primerih ali takrat, ko peroralno zdravljenje ni mogoče. Indikacije vključujejo srčni, pljučni, jetrni in ledvični edem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Na začetku se lahko dajejo odmerki od 20 mg do 50 mg intramuskularno ali intravensko. Če so potrebni večji odmerki, jih moramo postopoma povečevati po 20 mg in jih ne smemo dajati pogosteje kot na dve uri. Če so potrebni odmerki nad 50 mg, je priporočljivo, da jih dajemo s počasno intravensko infuzijo. Priporočeni največji dnevni odmerek furosemida je 1500 mg.

Starejši

Veljajo priporočila za odmerjanje pri odraslih, vendar pa se furosemid pri starejših običajno počasneje izloča. Odmerek je treba postopno prilagajati, dokler se ne doseže želeni odziv.

Pediatrična populacija

Parenteralni odmerki za otroke so od 0,5 mg/kg do 1,5 mg/kg telesne mase na dan, do največjega skupnega dnevnega odmerka 20 mg.

Način uporabe

Zdravilo Furosemid hameln dajemo intravensko ali intramuskularno.

Furosemid moramo intravensko injicirati ali infundirati počasi; hitrost ne sme preseči 4 mg na minuto. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (serumska koncentracija kreatinina > 5 mg/dl) je priporočljivo, da hitrost infuzije ne preseže 2,5 mg na minuto.

Intramuskularno uporabo je treba omejiti na izjemne primere, ko nista mogoči niti peroralna niti intravenska uporaba. Upoštevati je treba, da intramuskularno injiciranje ni primerno za zdravljenje akutnih stanj, kot je pljučni edem.

Da bi zagotovili optimalno učinkovitost in zmanjšali protiregulacijo, je običajno bolje, da uporabimo kontinuirano infuzijo furosemida kot večkratne bolusne injekcije. Kadar kontinuirana infuzija furosemida ni mogoča za nadaljevanje zdravljenja po enem ali več akutnih bolusnih odmerkih, je bolje, da v nadaljevanju uporabimo režim z majhnimi odmerki v kratkih intervalih (približno 4 ure) kot režim z večjimi bolusnimi odmerki v daljših intervalih.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Pri bolnikih, ki so alergični na sulfonamide ali derivate sulfonamidov, obstaja možnost navzkrižne občutljivosti na furosemid. Preobčutljivost na amilorid.
- Hipovolemija, dehidracija, anurija.
- Ledvična odpoved z anurijo, ki se ne odziva na furosemid.
- Huda hipokaliemija ali hiponatriemija.
- Komatozna ali predkomatozna stanja, povezana z jetrno encefalopatijo.
- Ledvična odpoved zaradi zastrupitve z nefrotoksičnimi ali hepatotoksičnimi zdravili.
- Ledvična odpoved, povezana z jetrno komo.
- Okvara delovanja ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min na 1,73 m² telesne površine (glejte poglavje 4.4).
- Addisonova bolezen (glejte poglavje 4.4).
- Porfirija.
- Zastrupitev z digitalisom (glejte poglavje 4.5).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zagotoviti je treba odvajanje urina. Pri bolnikih z delno obstrukcijo sečnih poti obstaja povečano tveganje za razvoj akutne retence, zato jih je treba skrbno spremljati ali razmisliti o manjšem odmerku (npr. pri hipertrofiji prostate ali okvari mikcije).

Kadar je potrebno, je pred začetkom zdravljenja treba sprejeti ukrepe za izboljšanje hipotenzije, hipovolemije in hudih elektrolitskih motenj – zlasti hipokaliemije, hiponatriemije in motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja (glejte poglavje 4.3).

Primeri, pri katerih je potrebna posebna previdnost in/ali zmanjšanje odmerka

Pri bolnikih, ki se zdravijo s furosemidom, zlasti pri starejših, bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, in bolnikih z drugimi stanji, pri katerih obstaja tveganje za hipotenzijo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki lahko povzroči omotico, omedlevico ali izgubo zavesti.

Skrbno spremljanje je potrebno:

- Pri bolnikih z latentno sladkorno boleznijo ali sladkorno boleznijo, saj furosemid lahko povzroči hiperglikemijo in poveča potrebo po insulinu (preden se opravi glukozni tolerančni test, je treba zdravljenje s furosemidom prekiniti).
- Pri bolnikih s protinom.
- Pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom.
- Pri bolnikih s hipoproteinemijo, ki je na primer povezana z nefritičnim sindromom (učinek furosemida je lahko manjši, njegova ototoksičnost pa večja). Potrebno je previdno postopno prilagajanje odmerka.
- Pri nedonošenčkih. Furosemid lahko povzroči nefrokalcinozo/nefrolitiazio; potrebno je spremljanje delovanja ledvic in ultrazvočno slikanje ledvic.
- Pri bolnikih, ki imajo težave z uriniranjem, vključno s hipertrofijo prostate (povečano tveganje za retenco urina: razmisliti je treba o manjšem odmerku), in z delno zaporo sečil.
- Med nosečnostjo.
- Pri okvari delovanja jeter.
- Pri okvari delovanja ledvic.
- Pri boleznih nadledvične žleze (glejte poglavje 4.3 glede kontraindikacije pri Addisonovi bolezni).

Pomembno je zagotoviti, da hitrost infuzije ne preseže 4 mg zdravila Furosemid hameln na minuto. Če se ta hitrost preseže, se lahko pojavita tinitus in gluhost.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za radiokontrastno nefropatijo, ni priporočljivo, da bi se furosemid uporabil kot diuretik v okviru preventivnih ukrepov proti nefropatiji, povzročeni z radiokontrastnimi sredstvi.

Zahteve za laboratorijsko spremljanje

Serumske koncentracije natrija in kalija

Pri bolnikih s tekočinskim in elektrolitskim neravnovesjem je potrebna previdnost. Na splošno je med zdravljenjem s furosemidom priporočljivo redno spremljanje serumskih koncentracij natrija, kalija in kreatinina, še posebej skrbno spremljanje pa je potrebno pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj elektrolitskega neravnovesja, v primeru znatne dodatne izgube tekočin in pri starejših. Hipovolemijo ali dehidracijo ter kakršne koli pomembnejše elektrolitske motnje in motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja je treba popraviti. To lahko zahteva začasno prekinitev zdravljenja s furosemidom.

Upoštevati je treba možnost hipokaliemije, zlasti pri bolnikih s cirozo jeter, pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi, pri tistih, ki se neuravnoteženo prehranjujejo, in pri tistih, ki zlorabljajo odvajala. Redno spremljanje vrednosti kalija in po potrebi zdravljenje z dodatki kalija sta priporočljiva v vseh primerih, nujno potrebna pa sta pri večjih odmerkih in pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic. Zlasti sta pomembna v primeru sočasnega zdravljenja z digoksinom, saj pomanjkanje kalija lahko sproži ali poslabša simptome zastrupitve z digitalisom (glejte poglavje 4.5). Med dolgotrajno uporabo je priporočljiva prehrana, bogata s kalijem.

Serumske koncentracije kalija je treba pogosto preverjati pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic in očistkom kreatinina pod 60 ml/min na 1,73 m² telesne površine in pri tistih, ki furosemid prejemajo v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili, ki lahko povzročijo povišanje ravni kalija (za podrobnosti o elektrolitskih in presnovnih motnjah glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Delovanje ledvic

Prvih nekaj mesecev zdravljenja je treba pogosto meriti sečninski dušik v krvi (BUN – *blood urea nitrogen*) in nato v rednih intervalih. BUN je treba redno meriti, kadar je potrebno dolgotrajno zdravljenje s furosemidom ali zdravljenje z velikimi odmerki. Izrazita diureza lahko povzroči reverzibilno okvaro delovanja ledvic pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je

potreben zadosten vnos tekočine. Med zdravljenjem se običajno povišajo ravni kreatinina in sečnine v serumu.

Glukoza

Neželeni učinek na presnovo ogljikovih hidratov – poslabšanje obstoječe intolerance za glukozo ali sladkorne bolezni. Zaželeno je redno spremljanje ravni glukoze v krvi.

Drugi elektroliti

Pri bolnikih z odpovedjo jeter/alkoholno cirozo obstaja še posebej veliko tveganje za hipomagneziemijo (in tudi hipokaliemijo). Med dolgotrajnim zdravljenjem (zlasti z velikimi odmerki) je treba redno meriti vrednosti magnezija, kalcija, klorida, bikarbonata in sečne kisline.

Zahteve za klinično spremljanje

Redno spremljanje glede:

- Diskrazije krvi. Če se pojavi, je treba zdravljenje s furosemidom takoj prekiniti.
- Poškodbe jeter.
- Idiosinkratičnih reakcij.

Druge spremembe laboratorijskih vrednosti

Povišajo se lahko serumske koncentracije holesterola in trigliceridov, vendar se običajno v 6 mesecih po začetku zdravljenja s furosemidom vrnejo na normalno vrednost.

Furosemid lahko poviša ravni sečne kisline v serumu in pri nekaterih bolnikih sproži napade protina.

Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Če je mogoče, se je sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) in furosemida treba izogniti. NSAID lahko zavirajo diuretični učinek furosemida in drugih diuretikov. Uporaba NSAID skupaj z diuretiki lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost.

Sočasna uporaba z risperidonom

V s placebom nadzorovanih preskušanjih risperidona pri starejših bolnikih z demenco so opazili večjo incidenco umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s furosemidom in risperidonom (7,3 %; povprečna starost 89 let, razpon 75–97 let), kot pri bolnikih, zdravljenih samo z risperidonom (3,1 %; povprečna starost 84 let, razpon 70–96 let) ali samo s furosemidom (4,1 %; povprečna starost 80 let, razpon 67–90 let). Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (predvsem s tiazidnimi diuretiki v majhnem odmerku) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Odkrili niso nobenega patofiziološkega mehanizma, ki bi pojasnil to ugotovitev, niti niso opazili nobenega doslednega vzorca pri vzroku smrti. Kljub temu moramo biti previdni in pretehtati tveganja in koristi te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki, preden se odločimo za njihovo uporabo. Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z risperidonom in drugimi diuretiki, niso opazili povečane incidence umrljivosti. Ne glede na zdravljenje je bil skupni dejavnik tveganja za umrljivost dehidracija, zato je slednjo pri starejših bolnikih z demenco treba preprečiti (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Furosemid hameln vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje največ 4 mg natrija na 1 ml raztopine.

To zdravilo vsebuje največ 100 mg natrija na 25 ml raztopine, kar je enako 5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba furosemida lahko okrepi ototoksične in nefrotoksične učinke drugih zdravil.

Nekatere elektrolitske motnje (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija) lahko povečajo toksičnost določenih zdravil (npr. srčnih glikozidov, zdravil, ki povzročajo sindrom podaljšanega intervala QT, kot so amisulprid, atomoksetin, pimizid, sotalol in sertindol) in povečajo tveganje za ventrikularne aritmije.

Pri uporabi furosevida v kombinaciji s simpatikomimetiki beta-2 v velikih odmerkih, teofilinom, kortikosteroidi, sladkim korenem, karbenoksolonom, dolgotrajno uporabo odvajal, reboksetinom ali amfotericinom obstaja povečano tveganje za hipokaliemijo.

Furosemid lahko včasih zmanjša učinek drugih zdravil, na primer učinek antidiabetikov in presornih aminov.

Probenecid, metotreksat (glejte Citotoksične učinkovine) in druga zdravila, ki se tako kot furosemid v veliki meri izločajo skozi ledvične tubule, lahko zmanjšajo učinek furosevida. Obratno pa lahko furosemid zmanjša izločanje teh zdravil skozi ledvice. V primeru zdravljenja z velikimi odmerki (zlasti z velikimi odmerki tako furosevida kot drugih zdravil) lahko pride do povišanja serumskih koncentracij in povečanega tveganja za neželene učinke furosevida ali sočasno uporabljanega zdravila.

Srčni glikozidi:

Izguba kalija, ki jo povzročajo kaliuretiki diuretiki, kot je furosemid, poveča toksične učinke digoksina in drugih glikozidov digitalisa.

Antiaritmiki:

Hipokaliemija, ki jo povzročajo diuretiki zanke, lahko poveča kardiotoksičnost antiaritmikov, kot so amiodaron, dizopiramid, flekainid, kinidin in sotalol, ter zavira učinek lidokaina, tokainida in meksiletina.

Antihipertenzivi:

Odmerek sočasno uporabljanih diuretikov, antihipertenzivov ali drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak, bo morda treba prilagoditi, saj je ob sočasni uporabi furosevida treba pričakovati izrazitejši padec krvnega tlaka.

- *Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzina II:*

Kadar se zdravljenju s furosemidom dodajo zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE – *angiotensin-converting enzyme*) ali antagonisti angiotenzina II ali kadar se poveča njihov odmerek, lahko pride do izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic. Pred uvedbo zdravljenja z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina II ali povečanjem njihovega odmerka je treba zmanjšati odmerek furosevida vsaj tri dni prej ali pa zdravljenje z njim prekiniti.

- *Vazodilatatorji:*

Furosemid poveča hipotenzivni učinek vazodilatatorjev, kot sta moksizilit (timoksamin) ali hidralazin.

- *Zaviralci renina:*

Aliskiren lahko zniža plazemske koncentracije furosevida.

- *Ksantini:*

Sočasna uporaba teofilina je povezana s povečanim tveganjem za večji hipotenzivni učinek.

- *Nitrati:*

Pri sočasni uporabi furosevida z nitrati lahko pride do povečanja hipotenzivnega učinka.

- *Drugi diuretiki:*

Pri uporabi furosemda v kombinaciji z metolazonom je možna močna diureza. Pri uporabi furosemda v kombinaciji s tiazidi obstaja povečano tveganje za hipokaliemijo.

Antidiabetiki:

Furosemid kot diuretik zanke zavira hipoglikemični učinek antidiabetikov. Furosemid lahko poviša ravni metformina v krvi. Obratno pa lahko metformin zniža koncentracijo furosemda. Tveganje je povezano s povečano pojavnostjo laktacidoze v primeru funkcionalne ledvične insuficience.

Antipsihotiki:

Izogibati se je treba sočasni uporabi s pimozidom (povečano tveganje za ventrikularne aritmije zaradi hipokaliemije, ki jo povzroči furosemid). Podoben učinek je mogoče opaziti pri uporabi amisulprida in sertindola. Pri sočasni uporabi furosemda s fenotiazini se poveča hipotenzivni učinek.

Pri uporabi risperidona moramo biti previdni in pretehtati tveganja in koristi kombinacije ali sočasnega zdravljenja s furosemidom ali drugimi močnimi diuretiki, preden se odločimo za njihovo uporabo. Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi glede povečane umrljivosti pri starejših bolnikih z demenco, ki sočasno prejemajo risperidon.

Antidepresivi:

Pri uporabi furosemda v kombinaciji s tricikličnimi antidepresivi (TCA – *tricyclic antidepressants*) obstaja povečano tveganje za posturalno hipotenzijo, pri uporabi v kombinaciji z zaviralci monoamin oksidaze (MAOI – *monoamine-oxidase inhibitors*) pa se poveča hipotenzivni učinek. Sočasna uporaba z reboksetinom lahko poveča tveganje za hipokaliemijo.

Litij:

Tako kot uporaba drugih diuretikov tudi uporaba furosemda pri bolnikih, ki so stabilizirani na zdravljenju z litijem, lahko poviša ravni litija v serumu, kar poveča njegovo toksičnost (kardiotoksičnost, nevrotoksičnost). Priporočljivo je, da se med sočasno uporabo skrbno spremljajo ravni litija in da se po potrebi prilagodi njegov odmerek.

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Nekatera NSAID (vključno z indometacinom, ketorolakom in acetilsalicilno kislino) lahko zmanjšajo učinkovitost furosemda in v primerih predobstoječe hipovolemije ali dehidracije povzročijo akutno ledvično odpoved. Furosemid lahko poveča toksičnost salicilata (glejte poglavje 4.4).

Antibiotiki:

Furosemid lahko poveča nefrotoksičnost in ototoksičnost aminoglikozidnih antibiotikov in drugih ototoksičnih zdravil. Ker to lahko povzroči nepopravljivo škodo, se ta zdravila lahko uporabljajo skupaj s furosemidom le takrat, ko za to obstajajo tehtni zdravstveni razlogi.

Pri sočasni uporabi diuretikov zanke z vankomicinom ali polimiksini (kolistin) obstaja povečano tveganje za ototoksičnost. Furosemid lahko zniža ravni vankomicina v serumu po operaciji srca.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s furosemidom in velikimi odmerki nekaterih cefalosporinov (npr. cefaloridin), se lahko razvije okvara delovanja ledvic (povečano tveganje za nefrotoksičnost).

Pri uporabi s trimetoprimom obstaja povečano tveganje za hiponatriemijo.

Citotoksične učinkovine:

Pri sočasni uporabi cisplatina in furosemda obstaja tveganje za ototoksičnost. Kadar se furosemid uporablja za doseganje forsirane diureze med zdravljenjem s cisplatinom, je treba uporabljati majhne odmerke furosemda (npr. 40 mg pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic) in vzdrževati pozitivno bilanco tekočin, da zmanjšamo tveganje za dodatno nefrotoksičnost.

Metotreksat in druga zdravila, ki se tako kot furosemid v veliki meri izločajo skozi ledvične tubule, lahko zmanjšajo učinek furosemida. Obratno pa lahko furosemid zmanjša izločanje metotreksata skozi ledvice. To lahko povzroči povišane ravni v serumu in povečano tveganje za neželene učinke, zlasti pri zdravljenju z velikimi odmerki metotreksata ali furosemida.

Imunomodulatorji:

Sočasna uporaba ciklosporina in furosemida je povezana s povečanim tveganjem za protinski artritis. Pri sočasni uporabi z aldeslevkinom se lahko poveča hipotenzivni učinek furosemida.

Antihistaminiki:

Hipokaliemija s povečanim tveganjem za kardiotoksičnost.

Antikonvulzivi:

Fenitoin lahko zmanjša učinkovitost furosemida. Sočasna uporaba karbamazepina lahko poveča tveganje za hiponatriemijo.

Dopaminergiki:

Pri sočasni uporabi furosemida z levodopo se poveča hipotenzivni učinek.

Kortikosteroidi:

Sočasna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči zadrževanje natrija in povečano tveganje za razvoj hipokaliemije.

Kloralhidrat/triklofos:

Bolusni odmerki intravenskega furosemida lahko pri bolnikih, ki prejemajo kloralhidrat ali triklofos, povzročijo zardevanje, potenje, tahikardijo in spremembe krvnega tlaka. Pri uporabi parenteralnega furosemida skupaj s kloralhidratom lahko pride do izpodrinjenja ščitničnega hormona z vezavnih mest.

Mišični relaksanti:

Pri sočasni uporabi z baklofenom ali tizanidinom se lahko poveča hipotenzivni učinek furosemida.

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa:

Furosemid lahko vpliva na odziv na zaviralce živčno-mišičnega prenosa (povečan ali zmanjšan učinek).

Anestetiki:

Splošni anestetiki lahko povečajo hipotenzivne učinke furosemida.

Estrogeni:

Estrogeni lahko zavirajo diuretični učinek furosemida.

Prostaglandini:

Pri sočasni uporabi z alprostadilom se lahko poveča hipotenzivni učinek furosemida.

Alkohol:

Pri sočasni uporabi s furosemidom se poveča hipotenzivni učinek.

Druga zdravila:

Sočasna uporaba aminoglutetimida lahko poveča tveganje za hiponatriemijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Rezultati raziskav na živalih na splošno niso pokazali nobenega škodljivega učinka furosemida med nosečnostjo. Klinični dokazi kažejo, da je zdravilo varno v tretjem trimesečju nosečnosti, vendar pa furosemid prehaja skozi placentno bariero.

Med nosečnostjo ga ne smemo dajati, razen če za to obstajajo tehtni zdravstveni razlogi. Med zdravljenjem med nosečnostjo je treba spremljati rast ploda.

Dojenje

Furosemid prehaja v materino mleko in lahko zavira laktacijo. Ženske ne smejo dojiti, če se zdravijo s furosemidom.

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Furosemid hameln ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Poročali so o zmanjšani mentalni budnosti, omotici in zamegljenem vidu, zlasti na začetku zdravljenja, ob spremembah odmerka in v kombinaciji z alkoholom. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev ali se udeležujejo dejavnosti, pri katerih bi ti učinki, če bi se pri njih pojavili, lahko ogrozili njih same ali druge.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$, vključno s posameznimi primeri) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Občasni: trombocitopenija.

Redki: eozinofilija, levkopenija, depresija kostnega mozga, ki zahteva prekinitve zdravljenja. Zaradi tega je treba redno spremljati stanje hematopoeze.

Zelo redki: agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija.

Bolezni imunskega sistema:

Redko se pojavijo hude anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije (npr. s šokom).

Incidenca alergijskih reakcij, kot so kožni izpuščaji, fotosenzitivnost, vaskulitis, povišana telesna temperatura, intersticijski nefritis ali šok, je zelo majhna, če pa se pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Presnovne in prehranske motnje:

Zaradi diureze lahko pride do motenj elektrolitskega in tekočinskega ravnovesja. Furosemid povzroči povečano izločanje natrija in klorida ter posledično vode, zaradi česar lahko pride do hiponatriemije. Diuretično delovanje furosemida lahko vodi do hipovolemije in dehidracije ali prispeva k njenemu pojavu, zlasti pri starejših bolnikih. Hudo pomanjkanje tekočin lahko vodi do hemokonzracije, pri kateri se običajno razvijejo tromboze.

Poveča se tudi izločanje drugih elektrolitov, zaradi česar se lahko pojavijo hipokaliemija, pomanjkanje kalcija v serumu in hipomagneziemija. Po postopnem izgubljanju elektrolitov ali akutnih hudih izgubah elektrolitov med zdravljenjem z velikimi odmerki se pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic lahko razvijejo simptomatske elektrolitske motnje in metabolična alkalozna.

Zdravljenje s furosemidom lahko poslabša predobstoječo metabolično alkalozo (npr. pri nekompensirani cirozi jeter).

Opozorilni znaki elektrolitskih motenj so odvisni od vrste motenj.

Pomanjkanje natrija se lahko kaže z naslednjimi znaki: zmedenost, mišični krči, oslabeledost mišic, izguba apetita, omotica, zaspanost in bruhanje.

Pomanjkanje kalija se lahko kaže z naslednjimi znaki: šibkost mišic, paraliza, prebavne motnje (bruhanje, zaprtje in meteorizem), ledvični simptomi (poliurija) ali srčni simptomi. Hudo pomanjkanje kalija lahko povzroči paralitični ileus ali zmedenost, ki lahko vodi v komo.

Pomanjkanje magnezija in kalcija zelo redko povzroči tetanijo in motnje srčnega ritma.

Pojavi se lahko tudi metabolična acidoza. Tveganje za to motnjo se poveča pri velikih odmerkih, poleg tega pa nanj vplivajo osnovna bolezen (npr. ciroza jeter, srčno popuščanje), sočasna zdravila (glejte poglavje 4.5) in prehrana.

Med zdravljenjem s furosemidom se lahko povišajo ravni holesterola v serumu (znižanje ravni holesterola HDL in povišanje ravni holesterola LDL v serumu) in trigliceridov. Med dolgotrajnim zdravljenjem se običajno v šestih mesecih vrnejo na normalne vrednosti.

Tako kot zdravljenje z drugimi diuretiki lahko tudi zdravljenje s furosemidom povzroči prehodno povišanje ravni kreatinina in sečnine v krvi. Furosemid lahko poviša ravni sečne kisline in sproži protin.

Bolezni endokrinega sistema:

Furosemid lahko izzove hiperglikemijo in glikozurijo, vendar v manjši meri kot tiazidni diuretiki. Pri uporabi furosemida se lahko zmanjša toleranca za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo to lahko povzroči poslabšanje urejenosti bolezni; latentna sladkorna bolezen lahko postane simptomatska, potrebe po insulinu pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa se lahko povečajo (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične motnje/bolezni živčevja:

Redko se lahko pojavita parestezija in hiperosmolarna koma.

Neznana pogostnost: omotica, omedlevica in izguba zavesti (zaradi simptomatske hipotenzije).

Simptomi hipotenzije lahko vključujejo tudi omotico, vrtoglavico, občutek pritiska v glavi, glavobol, zaspanost, motnje koncentracije in upočasnjeno odzivanje. Glavobol, letargija ali zmedenost so lahko opozorilni znaki elektrolitskih motenj.

Očesne bolezni:

Občasni: motnje vida, zamegljen vid.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

V redkih primerih se lahko pojavijo motnje sluha, vključno z gluhostjo in tinitusom, zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo, hipoproteinemijo (npr. nefritičnim sindromom) in/ali v primerih, ko se intravenski furosemid da prehitro. Čeprav so simptomi običajno prehodni, se lahko pojavi gluhost (ki je včasih nepopravljiva) (občasni neželeni učinek), zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi ototoksičnimi zdravili (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Srčne bolezni:

Kot posledica elektrolitskega neravnovesja se lahko pojavijo motnje srčnega ritma (občasni neželeni učinek).

Kadar se furosemid daje nedonošenčkom v prvih tednih življenja, lahko poveča tveganje za vztrajanje odprtega arterioznega duktusa.

Žilne bolezni:

Pojavita se lahko hipotenzija in ortostatska hipotenzija, zlasti pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižujejo krvni tlak.

Zelo redko so poročali o alergijskem vaskulitisu.

Bolezni prebavil:

Občasni neželeni učinki so navzea, bruhanje, driska, zaprtje, suha usta, žeja in motnje gibljivosti črevesja, ki pa običajno niso tako hudi, da bi bila potrebna prekinitvev zdravljenja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pri bolnikih s hepatocelularno insuficienco se lahko pojavi jetrna encefalopatija (glejte poglavje 4.3).

V posameznih primerih se lahko razvije intrahepatična holestaza, povišanje jetrnih transaminaz ali akutni pankreatitis (redki neželeni učinki).

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: fotosenzitivnost

Redki: občasno se lahko pojavijo reakcije na koži in sluznici, npr. pruritus, urtikarija, drugi izpuščaji ali bulozne lezije, preobčutljivost na svetlobo, multiformni eritem, bulozni pemfigoid, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), eksfoliativni dermatitis, purpura, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) in medikamentni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Znižajo se lahko ravni kalcija v serumu; mišični krči ali oslabeledost mišic so lahko znak elektrolitskih motenj. V zelo redkih primerih so opazili tetanijo.

Bolezni sečil:

Zdravljenje s furosemidom lahko povzroči prehodno povišanje ravni kreatinina in sečnine v krvi (občasni neželeni učinek). Pojavi se lahko ledvična odpoved (redko) kot posledica pomanjkanja tekočin in elektrolitov, zlasti pri sočasnem zdravljenju z NSAID ali nefrotoksičnimi zdravili.

Povečano nastajanje urina lahko sproži ali poslabša težave pri bolnikih z obstrukcijo sečnih poti. Pojavi se lahko akutna retenca urina z morebitnimi sekundarnimi zapleti, na primer pri bolnikih z motnjami praznjenja mehurja, hiperplazijo prostate ali strikturo sečnice (glejte poglavje 4.4).

Pri nedonošenčkih in odraslih so poročali o nefrokalcinozi/nefrolitiazii, ponavadi po dolgotrajnem zdravljenju.

Redko so poročali o intersticijskem nefritisu.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: astenija.

Redki: splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura.

Po intramuskularnem injiciranju se lahko pojavijo lokalne reakcije, kot je bolečina.

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju:

Pri nedonošenčkih s sindromom dihalne stiske lahko dajanje furosevida v prvih tednih življenja poveča tveganje za vztrajanje odprtega arterioznega duktusa.

Pri nedonošenčkih lahko furosemid sproži nefrokalcinozo/nastajanje ledvičnih kamnov.

Redki zapleti lahko vključujejo manjše psihiatrične motnje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po prevelikem odmerjanju furosemid se lahko pojavijo hipovolemija, dehidracija, hemokoncentracija, hiponatriemija in hipokaliemija.

Kot posledica izgube elektrolitov in tekočin se lahko pojavijo huda hipotenzija, ki napreduje v šok, srčne aritmije, akutna ledvična odpoved, tromboza, delirij, flakcidna paraliza, apatija in zmedenost.

Veliki odmerki lahko povzročijo prehodno gluhost in lahko sprožijo protin (moteno izločanje sečne kisline).

Zdravljenje

Posebne antidote za furosemid ne poznamo. Furosemid je treba ukiniti ali zmanjšati njegov odmerek. Zdravljenje mora biti podporno in namenjeno nadomeščanju tekočin, odpravi elektrolitskega neravnovesja in vzdrževanju krvnega tlaka.

Skupaj s preprečevanjem in zdravljenjem resnih zapletov, ki so posledica tovrstnih motenj, in drugih učinkov na telo so v okviru tega korektivnega ukrepa lahko potrebni še splošno in posebno intenzivno spremljanje zdravstvenega stanja ter terapevtski ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki; sulfonamidi, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C03CA01

Mehanizem delovanja

Furosemid je močan diuretik. Je derivat antranilne kisline in je kemično 4-kloro-Nfurfuril-5sulfa-moilantranilna kislina. Furosemid zavira reabsorpcijo natrija in klorida v Henlejevi zanki ter v proksimalnih in distalnih tubulih; njegovo delovanje je neodvisno od kakršnega koli zaviralnega učinka na karbonsko anhidrazo. Furosemid poveča izločanje kalija, kalcija in magnezija z urinom. Pojavi se lahko hiperurikemija, ki je domnevno posledica kompetitivnega zaviranja izločanja urata v proksimalnih tubulih.

Farmakodinamični učinki

Furosemid ima strmo krivuljo odziva na odmerek in je opredeljen kot diuretik vhodnega kraka Henlejeve zanke. Po intravenski uporabi diureza nastopi v 5 minutah, diuretični učinek pa traja približno dve uri.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Furosemid se obsežno veže na beljakovine v plazmi in se v glavnem izloča z urinom, večinoma v nespremenjeni obliki.

Biotransformacija

Glavni produkt biotransformacije je furosemid glukuronid.

Izločanje

Znatno več furosemida se izloči z urinom po intravenskem injiciranju kot po uporabi tablete. Furosemid ima dvofazni razpolovni čas v plazmi s terminalno fazo izločanja približno 1,5 ure. Čeprav se v glavnem izloča z urinom, se spremenljive količine izločijo tudi z žolčem; izločanje, ki ne poteka skozi ledvice, se lahko znatno poveča pri ledvični odpovedi.

Pri okvari ledvic/jeter:

Kadar je prisotna bolezen jeter, se izločanje z žolčem zmanjša za do 50 %. Okvara ledvic ima le malo vpliva na hitrost izločanja furosemida, vendar pa manj kot 20 % rezidualne ledvične funkcije podaljša čas izločanja.

Starejši:

Izločanje furosemida pri starejših je počasnejše, kadar je prisotna določena stopnja okvare ledvic.

Novorojenčki:

Pri novorojenčkih je mogoče opaziti podaljšan diuretični učinek, ki bi lahko bil posledica nezrele tubulne funkcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni drugih podatkov kot tistih, ki so vključeni v povzetek glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Furosemida v isti brizgi ne smemo mešati z nobenim drugim zdravilom; na primer, furosemid tvori oborino, če ga zmešamo z dobutaminom, diazepamom, doksorubicinom, droperidolom, gentamicinom, glukozo, manitolom, metoklopramidom, kalijevim kloridom, tetraciklinom, vinkristinom in vitamini.

Ne smemo ga infundirati skupaj z adrenalinom, izoprenalinom, lidokainom ali petidinom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte ampule: 3 leta

Odprte ampule: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vsebnika.

Pripravljene raztopine za infundiranje:

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali v 50 mg/ml (5-odstotni) raztopini glukoze, 9 mg/ml (0,9-odstotni) raztopini natrijevega klorida in v Ringerjevi raztopini, in sicer 72 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj. Če uporabnik pripravljene raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje njenega shranjevanja pred uporabo odgovoren sam, običajno pa čas shranjevanja ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Furosemid hameln je na voljo v 2-mililitrskih, 5-mililitrskih in 25-mililitrskih rumenorjavih steklenih ampulah tipa I, ki se odpirajo s prelomom v eni točki (OPC – *one-point cut*) in vsebujejo 2 ml, 5 ml ali 25 ml raztopine za injiciranje.

Zdravilo Furosemid hameln je na voljo v naslednjih pakiranjih:

5 ali 10 ampul v škatlah, ki vsebujejo 2 ml raztopine

5 ali 10 ampul v škatlah, ki vsebujejo 5 ml raztopine

5 ali 10 ampul v škatlah, ki vsebujejo 25 ml raztopine

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Furosemid hameln lahko razredčite s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze, 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida ali Ringerjevo raztopino.

Zdravilo morate vizualno pregledati in ga ne smete uporabiti, če opazite delce ali razbarvanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 317 87 Hameln, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02538/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 1. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 2. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 12. 2022