

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Furosemid Kalceks 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 10 mg furosemida.

Ena ampula z 2 ml raztopine vsebuje 20 mg furosemida.

Ena ampula s 4 ml raztopine vsebuje 40 mg furosemida.

Ena ampula s 5 ml raztopine vsebuje 50 mg furosemida.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

1 ml raztopine vsebuje 3,686 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje.

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

pH-vrednost med 8,0 in 9,3.

Osmolalnost 260-310 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Furosemid Kalceks 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je indicirano takrat, ko s peroralno uporabo furosemida ni dosežena zadostna diureza ali kadar peroralna uporaba ni mogoča:

- edemi in/ali ascites zaradi bolezni srca ali jeter;
- edemi zaradi bolezni ledvic;
- pljučni edem (npr. pri akutnem srčnem popuščanju);
- hipertenzivna kriza (poleg drugih terapevtskih ukrepov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je treba določiti individualno, v glavnem na podlagi uspešnosti zdravljenja. Vedno je treba uporabiti najmanjši odmerek, pri katerem se doseže želeni učinek.

Odmerjanje

Odrasli

Edemi in/ali ascites zaradi bolezni srca ali jeter

Začetni odmerek 2-4 ml (kar ustreza 20-40 mg furosemida) i.v. Za slabo mobilne edeme, je ta odmerek mogoče ponavljati v ustreznih časovnih intervalih do nastopa diureze.

Edemi zaradi bolezni ledvic

Začetni odmerek 2-4 ml (kar ustreza 20-40 mg furosemida) i.v. Za slabo mobilne edeme, je ta odmerek mogoče ponavljati v ustreznih časovnih intervalih do nastopa diureze.

Pri nefrotskem sindromu je treba odmerek določiti previdno zaradi tveganja za porast neželenih učinkov.

Pljučni edem (npr. pri akutnem srčnem popuščanju)

Uporaba v kombinacij z drugimi terapevtskimi ukrepi. Začetni odmerek 2-4 ml i.v. (kar ustreza 20-40 mg furosemida).

Če se diureza še vedno ne zveča, ponovite odmerjanje po 30-60 minutah in po potrebi podvojite odmerek.

Hipertenzivna kriza

Odmerek je 2-4 ml (kar ustreza 20-40 mg furosemida) poleg drugih terapevtskih ukrepov.

Največji dnevni odmerek furosemida pri odraslih ne sme preseči 1.500 mg.

Pediatrična populacija

Dojenčki in otroci, mlajši od 15 let, smejo dobiti furosemid po parenteralni poti samo izjemoma, v primeru ogroženosti. Povprečen dnevni odmerek je 0,5 mg furosemida/kg telesne mase. Izjemoma se sme i.v. injicirati do 1 mg furosemida/kg telesne mase.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek je 20 mg dnevno, ki se postopoma zvečuje, dokler ni dosežen želeni odziv.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z napredovalim ledvičnim popuščanjem (kreatinin v serumu > 442 mikromolov/l [> 5 mg/dl]) hitrost injiciranja/infundiranja ne sme preseči 0,25 ml raztopine na minuto (kar ustreza 2,5 mg furosemida na minuto).

Način uporabe

Intravenska ali intramuskularna.

Praviloma se zdravilo Furosemid Kalceks 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje daje intravensko. V izjemnih primerih, ko ni mogoča niti peroralna niti intravenska uporaba, se lahko zdravilo Furosemid Kalceks 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje da intramuskularno, vendar ne v akutnih situacijah (npr. ne pri pljučnem edemu) in ne v velikih odmerkih.

Parenteralno dajanje furosemida je indicirano samo v primerih, ko peroralno dajanje ni izvedljivo ali učinkovito (npr. pri bolnikih s slabo črevesno absorpcijo) ali kadar je želeno hitro učinkovanje.

Da bi zagotovili optimalno učinkovitost in zmanjšali protiregulacijo, je bolje, da uporabimo kontinuirano infuzijo furosemida kot večkratne injekcije.

S parenteralne uporabe furosemida je treba preiti na peroralno uporabo, takoj ko zdravljenje to omogoča.

Pri intravenski uporabi je treba furosemid injicirati počasi. Ne sme se preseči hitrost injiciranja 0,4 ml raztopine za injiciranje (kar ustreza 4 mg furosemida) na minuto.

V primerih, ko je treba odmerek povečati na 25 ml (kar ustreza 250 mg furosemida), je treba odmerek dati z brizgalno črpalko. Po potrebi se raztopina lahko razredči (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Furosemid Kalceks 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi.

Treba se je prepričati, da je pH raztopine v uporabi šibko alkalna do nevtralna (pH ne manj kot 7). Kisle raztopine se ne smejo uporabljati, saj bi lahko prišlo do obarjanja učinkovine.

Rok uporabe

Trajanje uporabe je odvisno od narave in resnosti bolezni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na furosemid, sulfonamide (možnost navzkrižne alergije na furosemid) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Odpoved ledvic z anurijo, ki se ne odziva na zdravljenje s furosemidom.
- Odpoved ledvic zaradi zastrupitve z nefrotoksičnimi ali hepatotoksičnimi sredstvi.
- Odpoved ledvic, povezana s hepatično komo.
- Koma in hepatična predkoma, povezana s hepatično encefalopatijo.
- Resna hipokaliemija (glejte poglavje 4.8).
- Resna hiponatriemija.
- Hipovolemija ali dehidracija.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Natančno spremljanje je potrebno še zlasti v naslednjih primerih:

- hipertenzija,
- manifestna ali latentna sladkorna bolezen (potrebno je redno spremljanje glikemije),
- protin (redno spremljanje sečne kisline v serumu),
- obstrukcija sečil (npr. pri hipertrofiji prostate, hidronefrozi, stenozi sečevodov),
- hipoproteinemija, npr. pri nefrotskem sindromu (previdna titracija odmerka),
- hepatorenalni sindrom (zelo hitro napredujoča odpoved ledvic v kombinaciji s hudo boleznijo jeter, npr. cirozo jeter),
- bolniki, pri katerih bi epizoda resne neželene hipotenzije predstavljala še posebno tveganje, npr. bolniki s cerebrovaskularno ishemijsko ali koronarno boleznijo srca,
- nedonošenčki (tveganje za razvoj nefrokalcinoze/nefrolitiaz; spremljanje delovanja ledvic, ultrazvok ledvic).

Pri nedonošenčkih s sindromom dihalne stiske lahko diuretično zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja zveča tveganje za odprti arteriozni duktus.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s furosemidom, se lahko pojavi simptomatična hipotenzija z omedlevico ali izgubo zavesti. To še zlasti velja za starejše, bolnike, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, ter bolnike z drugimi boleznimi, ki so povezane s tveganjem za hipotenzijo.

Pri bolnikih z moteno mikturicijo (npr. pri bolnikih s hipertrofijo prostate) se lahko furosemid uporabi le, če se zagotovi nemoteno odvajanje urina, saj bi lahko vsaka nenadna diureza povzročila zastoj urina s prekomernim širjenjem mehurja.

Furosemid povzroči zvečano izločanje natrija in klorida ter posledično vode. Zveča se tudi izločanje drugih elektrolitov (še zlasti kalija, kalcija in magnezija). Ker se pri zdravljenju s furosemidom pogosto opazijo motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov kot posledica zvečanega izločanja elektrolitov, je indicirano redno spremljanje elektrolitov v serumu.

Še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Furosemid Kalceks je treba redno spremljati elektrolite v serumu (še zlasti kalij, natrij in kalcij), hidrogenkarbonat, kreatinin, sečnino in sečno kislino ter sladkor v krvi.

Posebej natančno spremljanje je potrebno pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj neravnovesja elektrolitov ali v primerih večje izgube tekočin (npr. zaradi bruhanja, diareje ali močnega potenja). Hipovolemijo ali dehidracijo ter večje motnje elektrolitov ali kislinsko-bazična neravnovesja je treba korigirati. Zaradi tega je lahko potrebna začasna prekinitve zdravljenja s furosemidom.

Na morebiten razvoj neravnovesij elektrolitov vplivajo osnovne bolezni (npr. ciroza jeter, srčno popuščanje), sočasno zdravljenje (glejte poglavje 4.5) in prehrana.

Izguba telesne mase zaradi zvečanega izločanja urina ne sme preseči 1 kg/dan, ne glede na stopnjo izločanja urina.

Sočasna uporaba z risperidonom:

V študijah z risperidonom, nadzorovanih s placebom, ki so jih izvedli pri starejših bolnikih z demenco, so opazili večjo incidenco smrtnosti pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni s furosemidom in risperidonom (7,3 %; povprečna starost 89 let, razpon starosti 75 do 97 let), v primerjavi z bolniki, ki so dobili samo risperidon (3,1 %; povprečna starost 84 let, razpon starosti 70 do 96 let) ali samo furosemid (4,1 %; povprečna starost 80 let, razpon starosti 67 do 90 let). Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (večinoma tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami.

Patofiziološkega mehanizma, ki bi razložil to ugotovitev, niso ugotovili. Pri vzroku smrti ni bil ugotovljen konsistenten vzorec. Vseeno pa je indicirana previdnost in pred odločitvijo za uporabo je treba pretehtati tveganja in koristi te kombinacije. Ne glede na zdravljenje je bila dehidracija splošni dejavnik tveganja za smrtnost, zaradi česar jo je treba pri starejših bolnikih z demenco preprečiti (glejte poglavje 4.3).

Obstaja tveganje za poslabšanje ali aktivacijo sistemskega lupusa eritematozusa.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glukokortikoidi, karbenoksolon, laksativi in sladki koren (likviricija)

Sočasna uporaba furosevida in glukokortikoidov, karbenoksolona ali laksativov lahko povzroči zvečane izgube kalija s tveganjem za razvoj hipokalemije. Iz tega vidika lahko velike količine sladkega korena učinkujejo kot karbenoksolon.

Nesteroidna protivnetna zdravila (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAID) in veliki odmerki salicilatov

NSAID (npr. indometacin in acetilsalicilna kislina) lahko zmanjšajo učinek furosevida. Pri bolnikih, ki med zdravljenjem s furosemidom razvijejo hipovolemijo ali ki so dehidrirani, lahko sočasno dajanje NSAID povzroči akutno odpoved ledvic.

Sočasna uporaba furosevida lahko zveča toksičnost velikih odmerkov salicilatov.

Zdravila, ki so podvržena znatnemu ledvičnemu tubularnemu izločanju

Probenecid, metotreksat in druga zdravila, ki so tako kot furosemid podvržena znatnemu ledvičnemu tubularnemu izločanju, lahko zmanjšajo učinek furosevida.

Nasprotno pa lahko furosemid zmanjša ledvično izločanje probenecida in metotreksata. Pri zdravljenju z velikimi odmerki (zlasti če sta velika odmerka obeh zdravil, furosevida in drugega zdravila) lahko pride do zvečanih serumskih koncentracij in zvečanega tveganja za neželene učinke zaradi furosevida ali sočasnega zdravila.

Fenitoin

Opisali so zmanjšanje učinka furosevida pri sočasnem dajanju s fenitoinom.

Kardiotonični glikozidi in zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QT

Če se pri sočasnem zdravljenju s kardiotoničnimi glikozidi razvije hipokalemija in/ali hipomagneziemija, je treba upoštevati, da je občutljivost miokarda na kardiotonične glikozide zvečana.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko povzročijo sindrom podaljšanja intervala QT (npr. terfenadina, nekaterih antiaritmikov razreda I in II), ter v prisotnosti elektrolitskih neravnovesij je tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s torsade de pointes) zvečano.

Nefrotoksična zdravila

Furosemid lahko zveča škodljive učinke nefrotoksičnih zdravil (npr. antibiotikov, kot so aminoglikozidi, cefalosporini, polimiksini).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s furosemidom in velikimi odmerki nekaterih cefalosporinov, lahko pride do poslabšanja delovanja ledvic.

Če je želena prisilna diureza pri zdravljenju s cisplatinom, se sme furosemid dajati samo v majhnih odmerkih (npr. 40 mg pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic) in če je tekočinsko ravnovesje pozitivno. V nasprotnem primeru je lahko nefrotoksičnost cisplatina zvečana.

Ototoksična zdravila

Pri sočasnem dajanju s furosemidom se lahko zveča ototoksičnost aminoglikozidov (npr. kanamicina, gentamicina, tobramicina) in drugih ototoksičnih zdravil. Morebitne okvare sluha, ki se pojavijo, so lahko trajne. Zato se je treba sočasni uporabi prej omenjenih zdravil izogibati.

Pri sočasni uporabi cisplatina in furosemida je treba upoštevati možnost okvar sluha.

Litij

Sočasno dajanje furosemida in litija povzroči zvečanje kardiotoksičnih in nevrotoksičnih učinkov litija zaradi zmanjšane izločanja litija. Zato se pri bolnikih, ki dobivajo to kombinacijo, priporoča natančno spremljanje ravni litija v plazmi.

Drugi antihipertenzivi

Če se s furosemidom dajejo drugi antihipertenzivi, diuretiki ali zdravila, ki lahko povzročijo hipertenzijo, se lahko pričakuje relativno hiter upad krvnega tlaka.

Zaviralci ACE ali antagonist receptorjev za angiotenzin II

Opazili so hude hipotenzivne epizode ali celo šok in slabšanje delovanja ledvic (akutna ledvična odpoved v posameznih primerih), še zlasti ob prvem dajanju zaviralca ACE ali antagonista receptorjev za angiotenzin II ali ob prvem povečanju odmerka. Če je mogoče, je zato treba začasno prekiniti zdravljenje s furosemidom ali vsaj zmanjšati odmerek 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev za angiotenzin II ali povečanjem njunega odmerka.

Teofilin in mišični relaksanti kurarinskega tipa

Furosemid lahko zveča učinek teofilina ali mišičnih relaksantov kurarinskega tipa.

Antidiabetiki

Sočasna uporaba furosemida lahko zmanjša učinek antidiabetikov.

Simpatomimetiki

Sočasna uporaba furosemida lahko zmanjša učinek hipertenzivnih simpatomimetikov (npr. epinefrina, norepinefrina).

Risperidon

Pri bolnikih, ki se zdravijo z risperidonom, je indicirana previdnost in pred odločitvijo za zdravljenje je treba pretehtati tveganja in koristi tovrstne kombinacije ali sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4 glede zvečane smrtnosti starejših bolnikov z demenco, ki so sočasno dobivali risperidon).

Levotiroksin

Veliki odmerki furosemida lahko zavirajo vezavo ščitničnih hormonov na transportne beljakovine. To lahko povzroči prehodno zvečanje količine prostih ščitničnih hormonov, čemur sledi upad skupne koncentracije ščitničnih hormonov. Treba je spremljati koncentracije ščitničnih hormonov.

Druge indikacije

Sočasna uporaba ciklosporina A in furosemida je povezana z zvečanim tveganjem za protinski artritis zaradi hiperurikemije, ki jo povzroči furosemid, in zmanjšane ledvične izločanja sečne kisline, ki ga povzroči ciklosporin.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za poškodbe ledvic zaradi radiokontrastnih sredstev je pogosteje prišlo do poslabšanja delovanja ledvic pri zdravljenju s furosemidom po preiskavi z radiokontrastnim

sredstvom kot pri tveganih bolnikih, ki so dobili samo intravensko hidracijo pred preiskavo s kontrastnim sredstvom.

V osamljenih primerih se lahko po intravenskem dajanju furosevida pojavijo občutki vročine, potenje, nemirnost, navzea, hipertenzija in tahikardija v 24 urah po jemanju kloralhidrata. Zato se je treba sočasni uporabi furosevida in kloralhidrata izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Furosemid se lahko med nosečnostjo uporablja le za kratka obdobja in le po izredno natančnem pregledu indikacije za uporabo, saj furosemid prehaja skozi posteljično pregrado.

Diuretiki niso primerni za rutinsko zdravljenje hipertenzije in edemov med nosečnostjo, saj lahko poslabšajo posteljično perfuzijo in s tem rast znotraj maternice.

Če je treba dati furosemid nosečnicam s srčno odpovedjo ali okvaro ledvic, je treba natančno spremljati elektrolite, hematokrit in rast plodu. V povezavi s furosemidom so razpravljali o zamenjavi bilirubina na mestih za vezavo na albumin ter s tem zvečanim tveganjem za kernikterus v prisotnosti hiperbilirubinemije.

Furosemid prehaja skozi placento in v popkovnični krvi dosega 100-% vrednost serumskih koncentracij pri materi. Do sedaj niso poročali o malformacijah, ki bi lahko bile povezane z izpostavljenostjo furosemidu. Vendar pa so izkušnje, na podlagi katerih bi bilo mogoče dokončno oceniti morebitne škodljive učinke na zarodek/plod, omejene. Lahko pride do stimulacije tvorbe urina pri plodu *in utero*. Pri zdravljenju nedonošenčkov s furosemidom so opazili urolitiazio.

Dojenje

Furosemid se izloča v materino mleko in zavira laktacijo. Zato se ženske med dojenjem ne smejo zdraviti s furosemidom. Če je zdravljenje potrebno, je treba prekiniti z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tudi ko se zdravilo uporablja skladno z navodili, lahko vpliva na odzivnost v takšni meri, da lahko pride do poslabšanja sposobnosti vožnje, upravljanja strojev ali izvajanja nevarnih nalog. To še zlasti velja na začetku zdravljenja, pri povečanju odmerka ali zamenjavi zdravil ter v povezavi z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Za izražanje pogostnosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednji izrazi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Navedbe pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na podatkih iz literature in so vezane na študije, v katerih je bilo skupno 1.387 bolnikov zdravljenih z različnimi odmerki furosevida za različne indikacije.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: hemokonzracija (če je diureza prevelika).

Občasni: trombocitopenija.

Redki: eozinofilija, levkopenija.

Zelo redki: hemolitična anemija, aplastična anemija, agranulocitoza.

Znaki agranulocitoze lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo z mrzlico, spremembe na sluznicah in boleče grlo.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: alergijske reakcije na sluznicah (glejte »Bolezni kože in podkožja«)

Redki: hude anafilaktične in anafilaktoidne reakcije, kot je anafilaktični šok (za zdravljenje glejte poglavje 4.9). Začetni znaki šoka zajemajo kožne reakcije, kot sta pordevanje ali koprivnica, nemirnost, glavobol, potenje, navzea, cianoza.

Neznana: Obstaja tveganje za poslabšanje ali aktivacijo sistemskega lupusa eritematozusa.

Presnovne in prehranske motnje (glejte poglavje 4.4)

Zelo pogosti: motnje elektrolitov (vključno s simptomatskimi), dehidracija in hipovolemija (zlasti pri starejših bolnikih), zvečani trigliceridi v krvi

Pogosti: hiponatremija in hipokloremija (zlasti pri omejenem vnosu natrijevega klorida), hipokalemija (zlasti pri sočasnem zmanjšanju vnosa kalija in/ali zvečano izgubo kalija, npr. zaradi bruhanja ali kronične driska) zvečan holesterol v krvi, zvečana sečna kislina v krvi in izbruh protina.

Pogosto opaženi simptomi hiponatremije so apatija, krči v mečih, anoreksija, astenija, zaspanost, bruhanje in stanje zmedenosti.

Hipokalemija se lahko kaže z živčno-mišičnimi (oslabelelost mišic, parestezija, pareza), črevesnimi (bruhanje, zaprtje, meteorizem), ledvičnimi (poliurija, polidipsija) in srčnimi simptomi (motnje tvorbe in prevajanja impulzov). Resne izgube kalija lahko privedejo do paralitičnega ileusa ali zmanjšane zavesti in celo kome.

Občasni: zmanjšana toleranca na glukozo in hiperglikemija. Pri bolnikih z manifestno sladkorno boleznijo lahko to povzroči poslabšanje metabolnega statusa. Latentna sladkorna bolezen lahko postane manifestna (glejte poglavje 4.4).

Neznana: hipokalcemija, hipomagneziemija, metabolna acidoza, psevdo-Bartterjev sindrom (povezan z zlorabo in/ali dolgotrajno uporabo furosemida).

Hipokalcemija lahko v redkih primerih izzove tetanijo.

V redkih primerih so kot posledico hipomagneziemije opazili tetanijo ali pojav srčnih aritmij.

Bolezni živčevja

Pogosti: hepatična encefalopatija pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Redki: parestezije.

Neznana: omotica, omedlevica in izguba zavesti, glavobol.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: okvare sluha, ki so večinoma reverzibilne, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic ali hipoproteinanemijo (npr. v primerih nefrotskega sindroma) in/ali če je intravensko injiciranje prehitro. Gluhota (včasih ireverzibilna).

Redki: tinitus.

Žilne bolezni

Zelo pogosti (pri intravenskem infundiranju): hipotenzija, vključno z ortostatskim sindromom (glejte poglavje 4.4).

Redki: vaskulitis.

Neznani: tromboza (zlasti pri starejših bolnikih).

Če je diureza prevelika, se lahko pojavijo težave s krvnim obtokom (vključno s cirkulatornim kolapsom), že zlasti pri starejših bolnikih in otrocih, ki se večinoma kažejo kot glavobol, omotica, motnje vida, suha usta in žeja, hipotenzija in ortostatska disregulacija.

Bolezni prebavil

Občasni: navzea.

Redki: bruhanje, diareja.

Zelo redki: akutni pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: intrahepatska holestaza, zvečane transaminaze.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, koprivnica, izpuščaji, bulozni dermatitis, multiformni eritem, pemfigoid, eksfoliativni dermatitis, purpura, fotosenzitivnost.

Neznana: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), lihenoidne reakcije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: poročali so o primerih rabdomiolize, pogosto v kombinaciji s hudo hipokalemijo (glejte poglavje 4.3).

Bolezni sečil

Zelo pogosti: zvečan kreatinin v krvi.

Pogosti: zvečana količina urina.

Redki: tubulointersticijski nefritis.

Neznana: zvečan natrij v krvi, zvečan klor v urinu, zvečana sečnina v krvi, simptomi obstrukcije sečil (npr. pri bolnikih s hipertrofijo prostate, hidronefrozo, stenozo uretrov) in celo zastoj urina s sekundarnimi zapleti (glejte poglavje 4.4), nefrokalcinoza in/ali nefrolitiazia pri nedonošenčkih (glejte poglavje 4.4), odpoved ledvic (glejte poglavje 4.5).

Prirojene in dedne genetske okvare

Neznana: zvečano tveganje za odprti arteriozni duktus pri zdravljenju nedonošenčkov s furosemidom v prvih tednih življenja.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: zvišana telesna temperatura.

Neznana: lokalne reakcije, kot je bolečina, po intramuskularnem injiciranju.

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

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Klinična slika pri akutnem ali kroničnem prevelikem odmerjanju je odvisna od obsega izgube tekočin in elektrolitov. Preveliko odmerjanja lahko privede do hipotenzije, ortostatske disregulacije, motenj elektrolitov (hipokalemija, hiponatremija, hipokloremija) ali alkaloze. V hujših primerih primanjkljaja tekočine se lahko pojavijo izrazita hipovolemija, dehidracija, cirkulatorni kolaps in hemokoncentracija s trombozno tendenco. Če je izguba tekočine in elektrolitov zelo hitra, se lahko pojavijo stanja delirija. V redkih primerih se lahko pojavi anafilaktični šok (simptomi: potenje, navzea, cianoza, huda hipotenzivna epizoda, zmanjšana zavest ali celo koma).

b) Terapevtski ukrepi pri prevelikem odmerjanju

V primeru prevelikega odmerjanja ali znakov hipovolemije (hipotenzija, ortostatska disregulacija) je treba zdravljenje z zdravilom Furosemid Kalceks takoj ukiniti.

Poleg spremljanja vitalnih parametrov je treba redno spremljati tudi naslednje in po potrebi korigirati anomalije: ravnovesje tekočin in elektrolitov, kislinsko-bazično ravnovesje, glukozo v krvi in snovi v urinu.

Pri bolnikih z moteno mikturicijo (npr. pri bolnikih s hipertrofijo prostate) je treba zagotoviti nemoteno odvajanje urina, saj bi lahko vsaka nenadna diureza povzročila zastoj urina s prekomernim širjenjem mehurja.

Zdravljenje hipovolemije: nadomestitev volumna.

Zdravljenje hipokalemije: nadomestitev kalija.

Zdravljenje cirkulatornega kolapsa: položaj za šok in po potrebi zdravljenje šoka.

Nujni ukrepi pri anafilaktičnem šoku

Ob prvih znakih (npr. kožnih reakcijah, kot sta koprivnica ali pordevanje, nemirnosti, glavobolu, potenju, navzei, cianozi):

- Ustavite injiciranje/infundiranje in vzdržujte žilni dostop.
- Poleg standardnih nujnih postopkov tudi Trendelenburgov položaj, vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, dajanje kisika.
- Po potrebi se uvedejo drugi ukrepi, vključno z ukrepi intenzivne nege (dajanje epinefrina, nadomeščanje volumna, glukokortikoidi itd.).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, sulfonamidi, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C03CA01

Furosemid je močan diuretik Henlejeve zanke s kratkotrajnim in hitrim učinkom. Zavira prenos ionov $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ in zavira ponovno absorpcijo teh ionov v ascendentnem kraku Henlejeve zanke. Zato lahko frakcijsko izločanje natrija doseže do 35 % natrija, ki ga filtrirajo glomeruli. Posledica zvečanega izločanja natrija je zvečano izločanje urina in zvečano izločanje K^+ v distalnih tubulih kot sekundarni učinek osmotsko-vezane vode. Zveča se tudi izločanje ionov Ca^{2+} in Mg^{2+} . Poleg izgube omenjenih elektrolitov lahko pride tudi do zmanjšanja izločanja sečne kisline in motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja s tendenco v smeri metabolne alkaloze.

Furosemid zmoti tubulo-glomerularno povratno zanko na ravni makule denze, s čimer prepreči zniževanje saluretičnega delovanja.

Furosemid povzroča od odmerka odvisno stimulacijo renin- angiotenzin-aldosteronskega sistema.

Pri odpovedi srca furosemid povzroči akutno zmanjšanje polnitve levega dela srca zaradi dilatacije kapacitančnih ven. Za ta zgodnji vaskularni učinek se zdi, da ga posredujejo prostaglandini, in je odvisen od zadostnega delovanja ledvic z aktivacijo renin- angiotenzin-aldosteronskega sistema ter neokrnjeno sintezo prostaglandinov.

Hipotenzivni učinek furosemida je posledica zvečanega izločanja natrijevega klorida, zmanjšane odzivnosti gladkih mišic žil na vazokonstriktivne dražljaje in zmanjšanega volumna krvi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju furosevida se lahko pričakuje začetek učinkovanja v 2-15 minutah.

Furosemid se približno 95-% veže na beljakovine v plazmi; v primeru okvare ledvic je vezava lahko manjša za do 10 %. Relativni volumen distribucije je 0,2 l/kg telesne mase (pri novorojenčkih 0,8 l/kg telesne mase).

Furosemid je le v majhnem obsegu podvržen presnovi v jetrih (približno 10 %) in se večinoma izloča v nespremenjeni obliki. Izločanje poteka prek ledvic (dve tretjini) ter v žolč in blato (ena tretjina). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas izločanja približno 1 ura; v primerih končne odpovedi ledvic se lahko podaljša na do 24 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna peroralna toksičnost je bila majhna pri vseh živalskih vrstah v preskušanjih. Študije kronične toksičnosti na podganah in psih je povzročila spremembe v ledvicah (vključno s fibrozo in kalcifikacijo ledvic).

Analize genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso pokazale klinično pomembnih indikacij za genotoksični potencial furosevida.

Dolgotrajne študije na podganah in miših niso pokazale indikacij za tumorigeni potencial.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja po dajanju velikih odmerkov so pri plodih podgan odkrili zmanjšano število diferenciranih glomerulov in skeletne anomalije lopatice, nadlahtnice in reber (zaradi hipokalemije) ter hidronefrozo pri plodovih miši in kuncev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine za injiciranje/infundiranje, ki kažejo kislo ali rahlo kislo reakcijo ter znatno pufersko kapaciteto v kislinskem razponu se ne smejo mešati z zdravilom Furosemid Kalceks raztopina za injiciranje/infundiranje. Tovrstne mešanice bi namreč zamaknile vrednost pH v kislinski razpon, pri čemer se furosemid, ki je slabo topen, obari kot kristalna usedlina.

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

Silikonske cevke niso primerne za dajanje tega zdravila.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

Rok trajanja po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 25 °C in 2 °C do 8 °C, ob zagotovljeni zaščiti pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odprtja/redčenja preprečuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čase in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml, 4 ml ali 5 ml raztopine v ampulah iz stekla jantarne barve tipa I, s prelomno zarezo (OPC – one-point cut).

Ampule so označene z barvnim obročem.

Ampule so pakirane v vložek. Vložek je pakiran v škatlo.

Velikosti pakiranj:

5, 10, 25 ali 50 ampul

Na trgu ni vedno vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule. Vse morebitne ostanke zdravila po uporabi je treba zavreči.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Zdravilo se ne sme uporabiti, če so prisotni vidni znaki kvarjenja (npr. delci ali razbarvanje).

Lahko se redči z:

- natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje
- Ringer-raztopino
- Ringer-laktat raztopino

Dokazano je bilo, da je furosemid združljiv z injekcijskimi brizgami iz polipropilena (PP) ali polikarbonata (PC), cevkami iz polietilena (PE) ali polivinilklorida (PVC) ter vrečami iz PE, PVC in etilen-vinil acetata (EVA), če se razredči do koncentracije 0,02 do 3 mg/ml z zgoraj navedenimi raztopinami za injiciranje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/21/02836/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 8. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 3. 2022