

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lasix 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina je furosemid.
Ena tableta vsebuje 40 mg furosemida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 50,3 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata (53 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so skoraj bele, okrogle, s posnetimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Indikacijska skupina: diuretik

- edemi zaradi bolezni srca, jeter ali ledvic (pri nefrotskem sindromu je v ospredju zdravljenje osnovne bolezni),
- edemi zaradi opeklin,
- arterijska hipertenzija.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti individualno – zlasti po doseženem terapevtskem uspehu.

Za odmerjanje pri odraslih veljajo naslednje smernice:

Edemi zaradi bolezni srca, jeter ali ledvic

Praviloma je začetni odmerek 1 tableta zdravila Lasix (kar ustreza 40 mg furosemida). Če to ne povzroči zadostne diureze, je mogoče enkratni odmerek po 6 urah podvojiti na 2 tableti zdravila Lasix (kar ustreza 80 mg furosemida). Če diureza še vedno ni zadostna, je mogoče po nadaljnjih 6 urah uporabiti še 4 tablete zdravila Lasix (kar ustreza 160 mg furosemida). Če je potrebno, je mogoče pod natančnim kliničnim nadzorom izjemoma uporabiti tudi začetne odmerke, ki presegajo 200 mg furosemida. Dnevni vzdrževalni odmerek je praviloma 1-2 tableti zdravila Lasix (kar ustreza 40-80 mg furosemida). S stopnjevano diurezo izzvano zmanjšanje telesne mase ne sme preseči 1 kg na dan.

Pediatrična populacija

Otroci praviloma dobijo 2 mg furosemida na kg telesne mase na dan, vendar največ 40 mg furosemida na dan. Za otroke, ki imajo težave pri požiranju tablete, so za uporabo bolj primerne druge farmacevtske oblike (npr. parenteralne). Zdravilo Lasix na trgu ni na voljo v omenjeni farmacevtski obliki.

Edemi zaradi opeklin

Dnevni in/ali enkratni odmerek je lahko od 1 do 2 1/2 tablete zdravila Lasix (kar ustreza 40-100 mg furosemida), izjemoma pri okrnjenem delovanju ledvic do 6 tablet zdravila Lasix (kar ustreza 240 mg furosemida). Pred uporabo tablet zdravila Lasix je treba odpraviti znotraj žilno pomanjkanje volumna.

Hipertenzija

Praviloma 1 tableta zdravila Lasix (kar ustreza 40 mg furosemida) enkrat na dan, sama ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri nefrotskem sindromu je treba zdravilo zaradi nevarnosti pogostejših neželenih škodljivih učinkov odmerjati previdno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka; v primerih zmerne in hude okvare jeter pa je odmerjanje treba prilagoditi.

Starejši

Priporoča se enako odmerjanje kot za odrasle. Na splošno se pri starejših bolnikih furosemid izloča počasneje, zato se odmerke titrira, dokler ni dosežen zadosten odziv.

Način uporabe

Tablete je potrebno jemati na tešče, z dovolj tekočine (npr. 1/2 do 1 kozarec). Tablet se ne sme žvečiti. Trajanje uporabe prilagodimo vrsti in teži bolezni.

4.3. Kontraindikacije

Zdravila Lasix ne smemo uporabljati pri:

- preobčutljivosti na furosemid, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ledvični odpovedi z anurijo,
- jetrni komi ali predkomi,
- hudi hipokaliemiji (glejte poglavje 4.8),
- hudi hiponatriemiji,
- hipovolemiji ali dehidraciji,
- doječih ženskah (glejte poglavje 4.6).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje moramo posebej skrbno spremljati pri:

- hipotenziji,
- bolnikih z izraženim ali latentnim diabetesom mellitusom (potrebne so redne kontrole krvnega sladkorja),
- bolnikih s protinom (potrebne so redne kontrole sečne kisline v serumu),
- bolnikih z oviranim odtekanjem urina (npr. s hipertrofijo prostate, hidronefrozo, ureterno stenozo),
- hipoproteinemiji, npr. pri nefrotskem sindromu (previdna izbira odmerka),
- bolnikih s cirozo jeter in hkrati okvarjenim delovanjem ledvic,
- cerebrovaskularnih prekrvitvenih motnjah,
- koronarni bolezni srca,
- nedonošenčkih (obstaja nevarnost nefrokalcinoze/nefrolitiaz; nadzirati je treba delovanje ledvic, ev. ultrazvočno pregledovati ledvice).

Pri novorojenčkih z dihalno stisko lahko diuretično zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja poveča nevarnost perzistence Botallovega voda.

Pri bolnikih z mikcijskimi motnjami (npr. s hiperplazijo prostate) smemo furosemid uporabiti le, če je poskrbljeno za prosto iztekanje urina, kajti nenadno povečanje izločanja urina lahko povzroči urinsko zaporo in preraztegnitev sečnega mehurja.

Med dolgotrajnim zdravljenjem s furosemidom je treba redno kontrolirati serumske elektrolite (zlasti kalij, natrij in kalcij), bikarbonat, kreatinin, sečnino, sečno kislino in krvni sladkor. Posebej natančen nadzor je potreben pri bolnikih, pri katerih obstaja večja nevarnost za pojav elektrolitskih motenj, ali v primeru povečanega izgubljanja tekočine (npr. zaradi bruhanja, driske ali močnega znojenja). Hipovolemijo ali dehidracijo ter pomembne elektrolitske motnje ali motnje acido-baznega ravnovesja je treba korigirati. V ta namen je včasih treba zdravljenje s furosemidom prehodno prekiniti.

Izguba telesne mase zaradi povečanega izločanja urina ne sme preseči 1 kg/dan.

Pri nefrotskem sindromu je treba zdravilo zaradi nevarnosti pogostejših neželenih škodljivih učinkov odmerjati previdno.

Čeprav uporaba zdravila Lasix le redko povzroči hipokaliemijo, je vedno priporočljiva prehrana, bogata s kalijem (pusto meso, krompir, banane, paradižniki, cvetača, špinača, suho sadje itd.). Po potrebi zdravimo bolnike s pripravki, ki vsebujejo kalij ali varčujejo s kalijem.

Posebna previdnost in/ali zmanjšanje odmerka

Pri bolnikih, ki prejemajo furosemid, zlasti starejših, bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, in bolnikih z drugimi bolezenskimi stanji, ki predstavljajo tveganje za hipotenzijo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki vodi v omotico, omedlevico ali izgubo zavesti.

Sočasna uporaba z risperidonom

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih risperidona pri starejših bolnikih z demenco so opazili večjo incidenco smrti pri tistih bolnikih, ki so dobivali furosemid in risperidon (7,3%, povprečna starost 89 let, razpon: od 75 do 97 let), kot pri bolnikih, ki so dobivali samo risperidon (3,1%, povprečna starost 84 let, razpon: od 70 do 96 let), ali samo furosemid (4,1%, povprečna starost 80 let, razpon: od 67 do 90 let). Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki, uporabljenimi v majhnem odmerku) ni bila povezana s podobnimi izsledki.

Ugotovili niso nobenega patofiziološkega mehanizma, ki bi to pojasnjeval, niti nobenega stalnega vzorca vzrokov smrti. Kljub temu je potrebna previdnost in pred odločitvijo za uporabo je treba pretehtati tveganja in koristi te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki. Ne glede na zdravljenje je dehidracija splošen dejavnik tveganja za umrljivost, zato je treba pri starejših bolnikih z demenco paziti, da do nje ne pride (glejte poglavje 4.3).

Obstaja nevarnost poslabšanja ali aktivacije sistemskega eritematoznega lupusa.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Lasix

Zdravilo Lasix vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri hkratnem zdravljenju s srčnimi glikozidi je treba upoštevati, da zaradi furosemida nastala hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata občutljivost miokarda za srčne glikozide (npr. pripravke digitalisa). Takšne elektrolitske motnje lahko povečajo tudi toksičnost zdravil, ki lahko povzročijo sindrom podaljšanega intervala QT (npr. terfenadin, nekateri antiaritmiki iz skupine I in III).

Sočasna uporaba furosemida in kortikosteroidov, karbenoksolona ali odvajal lahko poveča izgubljanje kalija. Likviricija (sladki koren) deluje v tem pogledu tako kot karbenoksolon.

Nesteroidna protivnetna zdravila (npr. indometacin in acetilsalicilna kislina) lahko oslabijo delovanje furosemida. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s furosemidom razvije hipovolemija, ali pri dehidriranih bolnikih lahko sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči akutno ledvično odpoved. Med hkratno uporabo furosemida se lahko poveča toksičnost salicilatov.

Probenecid, metotreksat in druga zdravila, ki se – tako kot furosemid – v znatni meri izločajo tubularno, lahko oslabijo delovanje furosemida. Po drugi strani lahko tudi furosemid zmanjša ledvično izločanje teh zdravil. Pri zdravljenju z velikimi odmerki (zlasti tako furosemida kot drugih omenjenih zdravil v prvem stavku tega odstavka) lahko to poveča serumsko koncentracijo in s tem nevarnost neželenih škodljivih učinkov furosemida ali spremljajočih zdravil.

Furosemid lahko stopnjuje toksične učinke nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, cefalosporinov, polimiksinov).

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravljenje s furosemidom in visokimi odmerki določenih cefalosporinov, se lahko razvije ledvična odpoved.

Sočasna uporaba ciklosporina A in furosemida je povezana s povečanim tveganjem za nastanek artritisa zaradi protina, ki nastane zaradi s furosemidom inducirane hiperurikemije in s ciklosporinom povezanih motenj pri izločanju uratov preko ledvic.

Višjo incidenco poslabšanja ledvične funkcije po prejetju radiokontrastnega sredstva, so imeli bolniki z visokim tveganjem za razvoj nefropatije povezane z uporabo radiokontrastnih sredstev, ki so bili zdravljeni s furosemidom, v primerjavi z bolniki z visokim tveganjem, ki so prejeli samo intravensko hidracijo pred prejetjem radiokontrastnega sredstva.

Med hkratno uporabo s furosemidom se lahko stopnjuje ototoksičnost aminoglikozidov (npr. kanamicina, gentamicina, tobramicina) in drugih ototoksičnih zdravil. Nastale motnje sluha so lahko ireverzibilne. Zato se je treba hkratni uporabi omenjenih zdravil izogibati.

Med hkratno uporabo cisplatina in furosemida je mogoče pričakovati okvaro sluha. Če med zdravljenjem s cisplatinom uporabljamo forsirano diurezo s furosemidom, je treba furosemid uporabljati le v majhnem odmerku (npr. 40 mg pri normalnem delovanju ledvic) in ob pozitivni bilanci tekočin, sicer se lahko poveča nefrotoksičnost cisplatina.

Med hkratno uporabo fenitoina je opisana oslabitev delovanja furosemida.

Izrazitejši padec krvnega tlaka lahko pričakujemo pri sočasni uporabi furosemida z antihipertenzivnimi zdravili, diuretiki ali drugimi zdravili, ki imajo možnost vpliva na znižanje krvnega tlaka.

Furosemid lahko stopnjuje delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil. V kombinaciji z inhibitorji ACE ali antagonisti receptorjev angiotenzina II – zlasti če so le ti uporabljeni prvič ali prvič v večjem odmerku – so opazovali hudo znižanje krvnega tlaka vse do šoka in poslabšanje delovanja ledvic (v posameznih primerih akutno ledvično odpoved). Pred začetkom terapije z oz. pred povečanjem odmerka inhibitorja ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II naj bi, če je le mogoče, zdravljenje s furosemidom prehodno prekinili ali njegov odmerek vsaj zmanjšali za tri dni.

Aliskiren zniža plazemsko koncentracijo peroralno uporabljenega furosemida. Pri uvajanju in prilagajanju odmerka sočasnega zdravljenja z aliskirenom je priporočljivo spremljanje diuretičnega učinka furosemida.

Sočasna uporaba furosemida lahko oslabi delovanje antidiabetikov in presornih aminov (npr. adrenalina, noradrenalina).

Furosemid lahko stopnjuje učinek teofilina in mišičnih relaksantov kurarinskega tipa.

Furosemid zmanjšuje izločanje litijevih soli in lahko povzroči povišanje koncentracije litija v serumu, kar vodi v povečano tveganje za toksičnost litija, vključno z njegovimi kardio- in nevrotoksičnimi učinki. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, pazljivo nadzorovati koncentracijo litija v plazmi.

Furosemid peroralno in sukralfat je potrebno jemati vsaj dve uri narazen, ker sukralfat zmanjša absorpcijo furosemida iz črevesja in tako oslabi njegovo delovanje.

Risperidon: Pred odločitvijo za uporabo je potrebna previdnost; pretehtati je treba tveganja in koristi kombinacije ali sočasnega zdravljenja s furosemidom ali drugimi močnimi diuretiki. O večji umrljivosti starejših bolnikov z demenco, sočasno zdravljenih z risperidonom, glejte poglavje 4.4.

Levotiroksin: Visoki odmerki furosemida lahko inhibirajo vezavo ščitničnih hormonov na nosilne proteine. To lahko sprva vodi v prehodni porast prostih ščitničnih hormonov, sledi pa splošno znižanje vrednosti skupnih ščitničnih hormonov. Vrednost ščitničnih hormonov mora biti nadzorovana.

Intravenska uporaba furosemida v 24 urah po zaužitju kloralhidrata lahko v osamljenih primerih povzroči pordevanje kože z občutkom vročine (zardevanje), znojenje, nemir, navzeo, zvišanje krvnega tlaka in tahikardijo. Zato se je sočasni uporabi kloralhidrata in furosemida treba izogibati.

4.6. Nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nosečnosti smemo furosemid uporabljati le upoštevaje stroge indikacije, ker prestopa placentno pregrado.

Diuretiki niso primerni za rutinsko zdravljenje hipertenzije in edemov med nosečnostjo, ker vplivajo na perfuzijo posteljice in s tem na intrauterino rast.

Zaradi izpodrivanja bilirubina iz vezave z albuminom lahko furosemid pri hiperbilirubinemiji domnevno poveča nevarnost kernikterusa pri novorojenčku.

Če mora nosečnica zaradi srčne ali ledvične insuficience vendarle dobivati furosemid, je treba nadzorovati elektrolite in hematokrit ter rast ploda.

Dojenje

Furosemid prehaja v materino mleko in zavira laktacijo. Ženske, ki prejemajo furosemid, zato ne smejo dojiti (glejte tudi poglavji 4.3 in 5.3).

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Pri nekaterih bolnikih se lahko ob začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka zaradi padca krvnega tlaka pojavita omotica in utrujenost, kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem visokega krvnega tlaka s tem zdravilom so potrebne redne zdravniške kontrole.

4.8. Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je določena s pomočjo podatkov iz literature s sklicem na študije, kjer je furosemid pri katerikoli jakosti ali indikaciji prejemalo skupno 1387 bolnikov. Če se pogostnost posameznega neželenega učinka v teh podatkih razlikuje, je izbrana višja pogostnost pojavljanja le tega.

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme po klasifikaciji 'MedDRA':

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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: hemokoncentracija.

Občasni: trombocitopenija.

Redki: eozinofilija, levkopenija.

Zelo redki: hemolitična anemija, aplastična anemija, agranulocitoza.

Bolezni imunskega sistema

Redki: hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (npr. s šokom).

Neznani: poslabšanje ali aktivacija sistemskega eritematoznega lupusa.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: motnje v ravnovesju elektrolitov (vključno s simptomatskimi), dehidracija in hipovolemija zlasti pri starejših bolnikih, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi.

Pogosti: hiponatriemija, hipokloremija, hipokaliemija, zvišanje vrednosti holesterola v krvi, hiperurikemija z napadi protina, zvečan volumen urina.

Občasni: okvarjena toleranca za glukozo; lahko se izrazi latentni diabetes mellitus (glejte poglavje 4.4).

Neznani: hipokalcemija, hipomagneziemija, zvišanje vrednosti sečnine v krvi, metabolna alkaloz, psevdo Bartter-jev sindrom povezan z zlorabo ali dolgotrajno uporabo furosemda.

Bolezni živčevja

Redki: parestezije.

Pogosti: jetrna encefalopatija pri bolnikih z jetrno insuficienco.

Neznani: omotica, omedlevica in izguba zavesti (zaradi simptomatske hipotenzije), glavobol.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: motnje sluha, večinoma reverzibilne, še posebej pri bolnikih s sočasno ledvično odpovedjo in hipoproteinemijo (npr. pri nefrotskem sindromu), gluhost (včasih ireverzibilna).

Zelo redki: tinitus.

Žilne bolezni

Redki: vaskulitis.

Neznani: tromboza.

Bolezni prebavil

Občasni: navzea.

Redki: bruhanje, driska.

Zelo redki: akutni pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: holestaza, zvišanje transaminaz.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, urtikarija, izpuščaj, bulozni dermatitis, multiformni eritem, pemfigoid, eksfoliativni dermatitis, purpura, fotosenzitivnost.

Neznani: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemozna pustuloza (AGEP; acute generalized exanthematous pustulosis), izpuščaj kot posledica uporabe zdravil z eozinofilijo in sistemskimi znaki (DRESS; drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), lihenoidne reakcije.

Bolezni sečil

Pogosti: zvečanje volumna urina.

Redki: tubulointersticijski nefritis.

Neznani: povečanje vrednosti natrija v urinu, povečanje vrednosti klorida v urinu, retenca urina (pri bolnikih z delno obstrukcijo odtoka urina) (glejte poglavje 4.4), nefrolitiaz/nefrokalkinoza pri nedonošenčkih (glejte poglavje 4.4), ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznani: poročali so o primerih rabdomiolize, pogosto v povezavi s težko hipokaliemijo (glejte poglavje 4.3).

Prirojene in dedne genetske okvare

Neznani: povečana nevarnost perzistence Botallovega voda v prvih tednih življenja nedonošenčkov.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: vročinska stanja.

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 predoziranja

Klinična slika pri akutnem ali kroničnem predoziranju je odvisna od izrazitosti izgube vode in elektrolitov. Predoziranje lahko privede do hipotenzije, ortostatskih regulacijskih motenj, elektrolitskih motenj (hipokaliemije, hiponatriemije, hipokloremije) ali alkaloze. Pri hudi izgubi tekočine se lahko pojavijo izrazita hipovolemija, dehidracija, cirkulacijski kolaps in hemokonzracija z nagnjenostjo k trombozi. Če je izguba vode in elektrolitov hitra, so možne delirantne bolezenske slike.

Redek je anafilaktični šok (simptomi: znojenje, slabost, cianoza, močno znižanje krvnega tlaka, motnje zavesti vse do kome in drugi).

Terapevtski ukrepi pri predoziranju

V primeru predoziranja ali znakov hipovolemije (hipotenzije, ortostatskih regulacijskih motenj) je treba zdravljenje s furosemidom takoj prekiniti.

Če je od zaužitja minil šele kratek čas, je treba uporabiti ukrepe za primarno eliminacijo (izzvano bruhanje, izpiranje želodca) in za zmanjšanje absorpcije (medicinsko oglje).

V hudih primerih je treba nadzorovati vitalne parametre ter redno kontrolirati ravnovesje vode in elektrolitov, acido-bazno ravnovesje, nivo krvnega sladkorja in dušik vsebujoče snovi, ki se izločajo v seču. V primeru motenj je te treba odpraviti.

Pri bolnikih z mikcijskimi motnjami (npr. s hiperplazijo prostate) je treba zagotoviti prosto iztekanje urina, kajti nenadno povečanje izločanja urina lahko sicer povzroči urinsko zaporo in preraztegnitev sečnega mehurja.

Terapija pri hipovolemiji:

Nadomeščanje volumna.

Terapija pri hipokaliemiji:
Nadomeščanje kalija.

Terapija cirkulacijskega kolapsa:
Šokovni položaj. Če je potrebno, zdravljenje šoka.

Takojšnji ukrepi pri anafilaktičnem šoku

Pri prvih znakih (znojenje, slabost, cianoza) je treba namestiti venski kanal. Poleg drugih običajnih nujnih ukrepov je treba poskrbeti za Trendelenburgov položaj (spuščena glava in trup) in prehodnost dihal.

Medikamentozni nujni ukrepi:

- *Takoj: aplikacija adrenalina intravensko,* pri tem obstaja možnost pojava motenj srčnega ritma. Aplikacijo adrenalina je mogoče ponoviti (upoštevajte navodila za uporabo adrenalina!).
- *Nato sledi aplikacija glukokortikoidov intravensko* npr. 250-1000 mg prednizolona (ali ekvivalentna količina enega od derivatov). Aplikacijo glukokortikoida je mogoče ponoviti (upoštevajte navodila za uporabo glukokortikoida!).
- *Nato substitucija volumna intravensko* npr. ekspander plazme, humani albumin, raztopina elektrolitov.

Nadaljnji terapevtski ukrepi:

Umetno dihanje, vdihavanje kisika, antihistaminiki.

V primeru zastoja srca reanimacija v skladu z veljavnimi priporočili.

Navedeni odmerki veljajo za odrasle z normalno telesno maso; pri otrocih je treba odmerek prilagoditi glede na njihovo telesno maso.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Furosemid je močan, kratko in hitro delujoč diuretik zanke. Z blokado $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -prenašalca zavira reabsorpcijo teh ionov v navzgorjem delu Henlejeve zanke. Frakcijsko izločanje natrija lahko pri tem znaša do 35 % glomerularno filtriranega natrija. Povečano izločanje natrija sekundarno poveča izločanje osmotsko vezane vode ter s tem izločanje seča in sekrecijo K^+ v distalnih tubulih. Prav tako se poveča izločanje kalcijevih in magnezijevih ionov. Poleg izgubljanja omenjenih elektrolitov se lahko pojavijo tudi zmanjšano izločanje sečne kisline in motnje acido-baznega ravnovesja v smeri metabolične alkaloze.

Furosemid prekine mehanizem tubulo-glomerulne povratne zveze na maculi densi, tako da se saluretična učinkovitost ne zmanjša.

Furosemid povzroči od odmerka odvisno stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Pri srčnem popuščanju furosemid z razširjenjem venskih kapacitativnih žil akutno zmanjša predobremenitev ("preload") srca. Verjetno ta zgodnji žilni učinek posredujejo prostaglandini; pogoj zanj je ustrezno delovanje ledvic z aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron in intaktna sinteza prostaglandinov.

Furosemid deluje hipotenzivno zaradi povečanega izločanja natrijevega klorida, zmanjšane odzivnosti gladkega žilnega mišičja na vazokonstriktorske dražljaje in zmanjšanega volumna krvi.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi trdnega pripravka se furosemid iz prebavil absorbira od 60- do 70-odstotno. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem ali nefrotskim sindromom se lahko absorpcija zmanjša na manj kot 30 %.

Biološka uporabnost

Glejte tabelo in diagram:

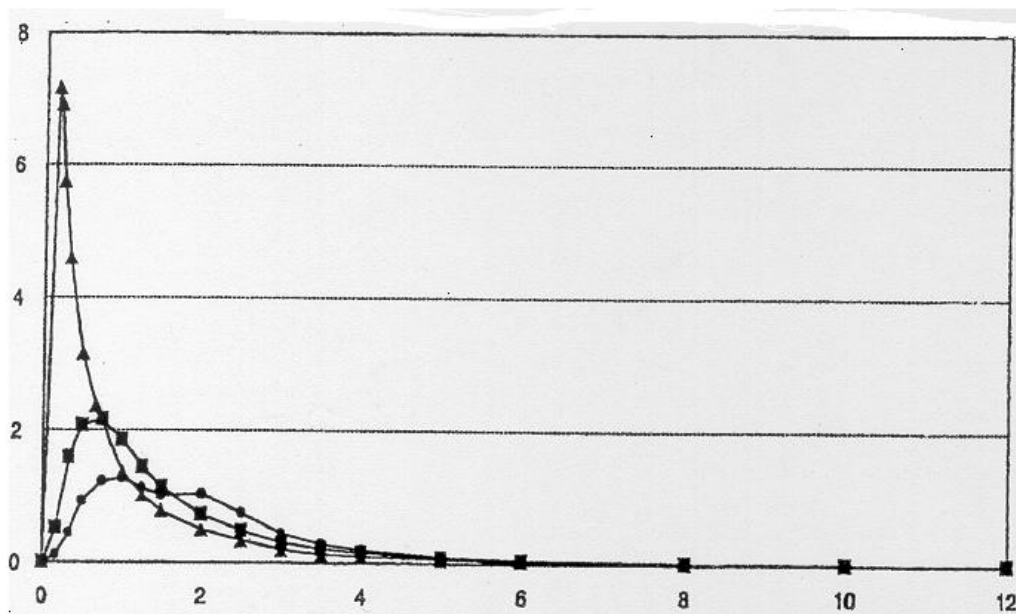
Leta 1992 opravljena raziskava biološke uporabnosti pri 18 zdravih preiskovancih je dala v primerjavi z referenčnima pripravkoma (peroralna raztopina furosemida 40 mg, raztopina furosemida 40 mg i. v.) naslednje podatke:

Parameter	Lasix 40 mg tablete	raztopina furosemida 40 mg i. v.	peroralna raztopina furosemida 40 mg
največja koncentracija v plazmi, C_{maks} (ng/ml):	1887,3 ± 577,2	7427,4 ± 1292,1	2472,5 ± 708,0
čas največje koncentracije v plazmi, t_{maks} (ure):	1,19 ± 0,66	0,18 ± 0,02	0,61 ± 0,26
Površina pod krivuljo koncentracije po času [AUC] (ng h/ml):	3361,2 ± 845,2	4842,6 ± 1235,0	3858,3 ± 1099,8

Vrednosti so navedene kot povprečja in razponi.

Absolutna biološka uporabnost tablet zdravlila Lasix je 69 %, relativna pa 87 %.

Potek povprečne koncentracije v plazmi v primerjavi z referenčnima pripravkoma (peroralna raztopina furosemida 40 mg, raztopina furosemida 40 mg i. v.) v diagramu koncentracije po času:



Os Y: ng/ml (tisoči)

Os X: čas (ure)

● tablete 40 mg

□ raztopina i. v. 40 mg

■ peroralna raztopina 40 mg

Pri peroralni uporabi je mogoče začetek delovanja pričakovati po približno 30 minutah.

Porazdelitev

Vezava furosevida na beljakovine v plazmi je približno 95-odstotna; pri ledvični insuficienci se lahko zmanjša za do 10 %. Relativni volumen porazdelitve je 0,2 l/kg telesne mase (pri novorojenčkih 0,8 l/kg telesne mase). Največja koncentracija v plazmi je dosežena po približno 1 uri.

Biotransformacija

Furosemid se v jetrih presnovi le v majhni meri (približno 10 %) in se pretežno izloči nespremenjen.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja je pri normalnem delovanju ledvic približno 1 uro; pri terminalni ledvični odpovedi se podaljša na približno 24 ur. Izločanje je v dveh tretjinah ledvično, v eni tretjini pa v žolču in blatu.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Toksičnost enkratnega odmerka (LD₅₀) so proučili pri različnih živalskih vrstah. Pri miših in podganah je peroralni LD₅₀ furosevida med 1050 mg/kg in 4600 mg/kg telesne mase, pri budrah pa 243 mg/kg. Pri psih je peroralni LD₅₀ približno 2000 mg/kg telesne mase, intravenski pa več kot 400 mg/kg.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

Raziskave toksičnosti ponavljajočih odmerkov so bile mdr. opravljene pri podganah in psih. Pri obeh živalskih vrstah so se po 6- oz. 12-mesečni uporabi v skupinah, ki so prejemale velike odmerke (10- do 20-kratni terapevtski odmerek za ljudi), pojavile spremembe na ledvicah (med drugim: fokalno fibroziranje, kalcifikacija ledvic).

Mutageni in tumorigeni potencial

Za furosemid obstajajo tako pozitivni kot negativni testni izsledki na bakterijah in sesalskih celicah *in vitro*. Indukcijo genskih in kromosomskih mutacij so opazovali šele v območju citotoksičnih koncentracij. Dolgoročne raziskave pri podganah in miših niso odkrile tumorigenega potenciala.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Furosemid prehaja placento in doseže v popkovnični krvi 100-odstotno maternalno serumsko koncentracijo. Doslej pri ljudeh ni znanih deformacij, ki bi bile lahko povezane z izpostavljenostjo furosemidu. Vendar za dokončno oceno morebitnega škodljivega učinka na zarodek oz. plod ni dovolj izsledkov. Pri plodu lahko furosemid *in utero* stimulira nastajanje urina. Med zdravljenjem nedonošenčkov s furosemidom so opazili pojav urolitaze.

Raziskave pri novorojenih podganah, ki so bile od 7. do 11. in od 14. do 18. dne brejosti tretirane s 75 mg furosevida na kilogram telesne mase, so pokazale zmanjšano število diferenciranih glomerulov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Koruzni škrob;
koruzni škrob, predgelirani;
laktoza monohidrat;
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551);
smukec (E553b);
magnezijev stearat (E572).

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5. Vrsta obojnine in vsebina

Aluminijasta folija s termostabilno prevleko (pretisni omot).
Škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00877/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.10.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 24.01.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 6. 2023