

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Edemid 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg furosemida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 84,93 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele, okrogle, ravne, s posnetimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani tablete.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Edemid 40 mg tablete se uporablja za:

- zdravljenje edemov zaradi bolezni srca, jetrne ciroze in bolezni ledvic, vključno z nefrotskim sindromom,
- edemov zaradi opeklin,
- arterijske hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti individualno.

Edemi zaradi bolezni srca, jeter ali ledvic

Odrasli in mladostniki

Običajni začetni odmerek je 40 mg furosemida (ena tableta) v enkratnem dnevnem odmerku. Običajno sledi obilna diureza. Glede na terapevtski odgovor se odmerek lahko ponovi čez šest do osem ur. Če diuretični učinek ni zadosten, se lahko enkratni odmerek po 6 urah podvoji na 80 mg (dve tableti) ter nato, v kolikor diuretični učinek

še vedno ni zadosten, po 6 urah na 160 mg furosemida (štiri tablete). Pri hudih edemih lahko, ob skrbnem spremljanju bolnika, odmerek furosemida povečamo do 600 mg dnevno.

Običajni dnevni vzdrževalni odmerek furosemida je 40 do 80 mg (ena do dve tableti).

Pri daljši uporabi dnevni odmerki, ki so večji od 80 mg, so potrebni skrbni klinični in laboratorijski pregledi bolnika.

Dojenčki, otroci in mladostniki do 15. leta starosti

Pri otrocih se priporoča odmerjanje 2 mg/kg telesne mase. Če se želeni diuretični učinek ne doseže, se lahko odmerek poveča za 1 do 2 mg/kg telesne mase, vendar ne prej kot po šestih do osmih urah od zadnjega odmerka.

Največji priporočeni odmerek je 40 mg (6 mg/kg telesne mase) dnevno.

Nedonošenčki

Izkušnje so omejene (glejte poglavje 4.4 in 4.8), zato se uporaba zdravila Edemid 40 mg tablete pri nedonošenčkih ne priporoča.

Edemi zaradi opeklín

Dnevni in/ali enkratni odmerek je lahko od 40 do 100 mg furosemida, pri oslabiljenem delovanju ledvic izjemoma do 240 mg furosemida (šest tablet). Pred uporabo furosemida je treba odpraviti intravazalno pomanjkanje volumna.

Hipertenzija

Običajni začetni dnevni odmerek je 40 mg (ena tableta) na dan. V primeru nezadostnega terapevtskega odziva se dodaja antihipertenzivi ali druga nediuretična zdravila.

Starejši

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (kreatininski očistek < 10 ml/min ($< 0,12$ ml/s)) bodo morebiti potrebni večji odmerki (i.v. dajanje), saj pri teh bolnikih renalne tubule doseže manj furosemida. Za dosego enakega diuretičnega učinka bo potrebno povečanje odmerka.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom je, zaradi povečanega tveganja za nastanek neželenih učinkov, potrebna posebna previdnost pri določevanju odmerka.

Okvara jeter

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

Način uporabe

Priporočljivo je jemanje tablet na prazen želodec z dovolj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na furosemid, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ledvična odpoved z anurijo, ki se ne odziva na zdravljenje s furosemidom,
- šokovno stanje oz. huda hipotenzija,
- huda hipokaliemija,
- huda hiponatriemija,
- hipovolemija ali dehidracija,
- jetrna koma ali predkoma, povezana z jetrno encefalopatijo,
- prvo trimesečje nosečnosti,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k pomanjkanju elektrolitov. Med zdravljenjem s furosemidom je treba redno pregledovati serumske elektrolite (natrij, kalij in kalcij), bikarbonat, sečno kislino, kreatinin in krvni sladkor ter spremljati telesno maso, diurezo in krvni tlak. Posebej skrbno spremljanje je potrebno pri bolnikih, pri katerih obstaja večja nevarnost za pojav elektrolitskih motenj, ali pri bolnikih s povečanim izgubljanjem 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.

Izločanje urina mora biti ustrezno. Bolniki z delno obstrukcijo urinarnih poti, na primer bolniki s hipertrofijo prostate ali z okvaro mikcije, imajo povečano tveganje za razvoj akutne zapore urina, zato jih je treba skrbno spremljati.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno uravnati hipotenzijo ali hipovolemijo, če je to potrebno.

Zdravljenje je treba skrbno spremljati pri:

- bolnikih s hipotenzijo,
- bolnikih, pri katerih obstaja nevarnost za izrazit padec krvnega tlaka,
- bolnikih, kjer se latentni diabetes mellitus izrazi ali se povečajo potrebe po insulinu,
- bolnikih s protinom,
- bolnikih s porfirijo,
- bolnikih s hepatorenalnim sindromom,
- bolnikih s hipoproteinemijo, npr. povezano z nefrotskim sindromom (učinek furosemida se lahko zmanjša in se poveča njegova ototoksičnost), zato je treba previdno izbrati odmerek,
- dolgotrajni dieti, ki vsebuje malo soli,
- starejših bolnikih zaradi možnosti nastanka hudega tekočinskega neravnovesja,
- okvari sluha – veliki odmerki lahko povzročijo trajno okvaro sluha,
- nedonošenčkih (tveganje za razvoj nefrokalcinoze/nefrolitiaze; kontrolni ukrepi: preverjanje ledvične funkcije, ultrazvočni pregled ledvic).

Pri nedonošenčkih z sindromom dihalne stiske lahko zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja poveča nevarnost za persistenco Botallovega voda.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s furosemidom, še posebej pri starejših, bolnikih, ki prejemajo tudi druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo in pri bolnikih, ki imajo tveganje za hipotenzijo zaradi drugih bolezenskih stanj,, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki vodi v omotico, omedlevico ali izgubo zavesti.

Sočasna uporaba z risperidonom

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanih risperidona pri starejših bolnikih z demenco so opazili večjo incidenco smrti pri bolnikih, ki so sočasno 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). Patofiziološki mehanizem, ki bi pojasnjeval večjo incidenco smrti in stalnega vzorca vzrokov smrti nista bila ugotovljena. Kljub temu je potrebna previdnost. Pred odločitvijo za uporabo je treba pretehtati tveganja in koristi te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki. Večje incidence smrti med bolniki, ki so jemali druge diuretike (v glavnem tiazidne diuretike, uporabljene v majhnem odmerku) sočasno z risperidonom ni bilo zaznati. 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).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s furosemidom se priporoča uživanje hrane, bogate s kalijem (npr. krompir, banane, paradižnike, špinačo, suho sadje). V hujših primerih je treba kalij dodajati v obliki peroralnih ali parenteralnih pripravkov.

V drugih primerih (pri jetrni cirozi), ko želimo preprečiti nastanek hipokaliemije in metabolične alkaloze, je treba bolniku dajati pripravek, ki zadržuje kalij v telesu. V primerih ledvične insuficience doseže ledvične tubule manj furosemida. V takem primeru bo lahko potrebno povečanje odmerka za dosego enakega diuretičnega učinka.

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

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

Trajanje zdravljenja je odvisno od lastnosti in resnosti bolezni.

Obstaja možnost poslabšanja ali aktivacije sistemskega eritematoznega lupusa.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nesteroidna protivnetna zdravila

Določena 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. Jemanje velikih odmerkov salicilatov sočasno s furosemidom, npr. pri revmatski bolezni, lahko poveča toksičnost salicilatov že pri manjših odmerkih zaradi tekmovanja za ista ledvična mesta izločanja.

Srčni glikozidi in učinkovine, ki lahko podaljšajo interval Q-T

Pri sočasnem zdravljenju s srčnimi glikozidi je treba upoštevati, da zaradi furosemida nastala hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata občutljivost miokarda za srčne glikozide. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala Q-T (npr. terfenadin, nekateri antiaritmiki iz skupine I in III), in ob prisotnosti elektrolitskega neravnovesja obstaja večje tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s 'torsade de pointes').

Antihipertenzivi

Med hkratno uporabo furosemida z antihipertenzivnimi zdravili je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasno zdravljenje z drugimi diuretiki (tiazidi, diuretiki, ki varčujejo K) lahko poveča diuretični učinek furosemida.

Inhibitorji ACE

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

Nefrotoksični antibiotiki

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

Ototoksični antibiotiki

Med hkratno uporabo s furosemidom se lahko stopnjuje ototoksičnost aminoglikozidov (npr. kanamicina, gentamicina, tobramicina) in drugih ototoksičnih zdravil (vankomicin, kolistin). Nastale motnje sluha so lahko ireverzibilne, zato se lahko ta zdravila uporabljajo sočasno s furosemidom le, če iz medicinskih razlogov ni mogoče drugače.

Litij

Furosemid zmanjšuje izločanje litijevih soli in lahko povzroči povečanje koncentracije litija v serumu, kar vodi v povečano tveganje za toksičnost litija. Pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v plazmi, in kadar je potrebno, prilagoditi odmerek litija.

Risperidon

Pred odločitvijo o uporabi je potrebna previdnost; pretehtati je treba tveganja in koristi uporabe kombinacije ali sočasnega zdravljenja s furosemidom ali drugimi močnimi diuretiki. Opažena je bila večja umrljivosti starejših bolnikov z demenco, ki so bili sočasno zdravljeni z risperidonom (glejte poglavje 4.4).

Kloralhidrat

V posameznih primerih se po intravenskem dajanju furosevida v 24 urah po dajanju kloralhidrata lahko pojavi občutek vročine, nenadno znojenje, agitacija, navzea, povečanje krvnega tlaka in tahikardija. Sočasemu jemanju furosevida in kloralhidrata se je potrebno izogibati.

Cisplatin

Med hkratno uporabo cisplatina in furosevida 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.

Cefalosporini

Sočasno jemanje furosevida in velikih odmerkov določenih cefalosporinov lahko privede do nefrotoksičnosti, reverzibilne encefalopatije in odpovedi ledvične funkcije.

Levotiroksin

Veliki odmerki furosevida lahko zavirajo vezavo ščitničnih hormonov na nosilne proteine kar lahko vodi v začetno prehodno povečanje prostih ščitničnih hormonov, kateremu sledi znižanje ravni ščitničnih hormonov v celoti. Treba je spremljati ravni ščitničnih hormonov.

Druga zdravila

Peroralni odmerek furosevida in sukralfat je treba jemati v razmiku vsaj dveh ur, saj sukralfat zmanjša absorpcijo furosevida iz črevesja in tako oslabi njegovo delovanje.

Oslabljeno delovanje furosevida se lahko pojavi med sočasno uporabo fenitoina, fenobarbitala in holestiramina.

Furosemid lahko oslabi delovanje antidiabetikov in presornih aminov (npr. adrenalina, noradrenalina).

Furosemid lahko stopnjuje učinek teofilina in mišičnih relaksantov kurarinskega tipa.

Pri sočasni uporabi karbamazepina ali aminoglutetimida se lahko poveča nevarnost za pojav hiponatriemije.

Sočasna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči zadrževanje natrija.

Sočasna uporaba furosevida in kortikosteroidov, ACTH, karbenoksolona, likviricije (sladki koren), velikih količin beta-2-simpatomimetikov ter daljša uporaba odvajal, reboksetina in amfotericina lahko povečata izgubljanje kalija.

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. Zdravljenje z velikimi odmerki (tako furosemida kot drugih zdravil) lahko povzroči povečanje serumske koncentracije in s tem nevarnost neželenih učinkov furosemida ali spremljajočih zdravil.

Sočasna uporaba ciklosporina in furosemida je povezana s povečanim tveganjem za nastanek artritisa zaradi protina.

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.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nosečnosti se sme furosemid uporabljati le, če je to nujno potrebno (npr. v primeru kongestivne srčne odpovedi pri materi) (glejte poglavje 4.3). Furosemid prestopa placentarno bariero, zato lahko povzroči povečano diurezo pri plodu.

V nosečnosti se lahko furosemid uporablja le po priporočilu zdravnika in le pri edemih, ki niso povezani z nosečnostjo. Diuretiki niso primerni za rutinsko zdravljenje hipertenzije in edemov, ki se pojavijo med nosečnostjo, ker se lahko poveča fiziološka hipovolemija in zmanjša perfuzija posteljice.

Če je uporaba furosemida zaradi zdravljenja srčnega ali ledvičnega popuščanja med nosečnostjo nujna, je nujno treba spremljati elektrolite, hematokrit in rast ploda.

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

Furosemid prehaja placentno in doseže v popkovni 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 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 urolitiaz.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv furosemida na sposobnost vožnje in upravljanje strojev ni bil raziskan. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti furosemida vpliva ni pričakovati. Med vožnjo avtomobila in upravljanjem strojev je treba predvideti, da se med zdravljenjem lahko

pojavitna omotičnost in utrujenost. To še posebej velja med začetkom zdravljenja in pri povečanju odmerka. Če opazite take učinke, ne smete voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme po klasifikaciji 'MedDRA' in pogostnost pojavljanja znotraj posameznega organskega sistema:

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: hemokonzracija

Občasni: trombocitopenija

Redki: eozinofilija, levkopenija

Zelo redki: hemolitična anemija, aplastična anemija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema

Redki: hude anafilaktične in anafilaktoidne reakcije, kot je anafilaktični šok

Neznana pogostnost: poslabšanje ali aktivacija sistemskega eritematoznega lupusa.

Bolezni endokrinega sistema

Zdravljenje s furosemidom lahko zmanjša občutljivost za glukozo. Lahko se pojavi hiperglikemija. To lahko vodi do poslabšanja metaboličnega stanja bolnikov z manifestnim diabetesom mellitusom. Latentni diabetes mellitus lahko postane manifesten.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: motnje v ravnovesju tekočin in elektrolitov (npr. hipokaliemija, hiponatriemija, metabolična alkalozna, povezana s hiponatriemijo in/ali hipokaliemijo, hiponatriemija in hipokloremija (zlasti v primeru omejenega vnosa natrijevega klorida), hipokalciemija, hipomagneziemija, hiperurikemija, hipovolemija, dehidracija)

Redki: hiperglikemija, tetanija

Zelo redki: protin

Neznana pogostnost: hiperlipidemija, Psevdo-Bartterov sindrom (v povezavi z zlorabo in/ali dolgotrajnim zdravljenjem s furosemidom)

Psihiatrične motnje

Občasni: zmedenost

Neznana pogostnost: apatija

Bolezni živčevja

Občasni: motnje živčnega sistema (npr. glavobol, omotica, zaspanost)

Redki: parestezija

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

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: gluhost (včasih ireverzibilna)

Redki: disakuza, tinitus

Neznana pogostnost: vrtoglavica

Srčne bolezni

Neznana pogostnost: srčne aritmije, kardiovaskularna bolezen

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Redki: vaskulitis

Neznani: hipertenzija, tromboza, cirkulatorni kolaps

Bolezni prebavil

Redki: gastrointestinalne motnje (na primer siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, suha usta, anoreksija)

Zelo redki: akutni pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: intrahepatična holestaza

Pri bolnikih z jetrno insuficienco se lahko pojavi jetrna encefalopatija (glejte poglavje 4.3).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: srbečica, kožne in mukozne reakcije (bulozen eritem, urtikarija, rdečica, eritema multiforme, bulozni pemfigoid, eksfoliativni dermatitis, angioedem, fotosenzibilne reakcije)

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Neznana pogostnost: akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) in izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS; *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: krči mišic, mišična šibkost

Neznani: poročali so o primerih rbdomiolize; pogosto v povezavi s hudo hipokaliemijo (glejte poglavje 4.3)

Bolezni sečil

Furosemid lahko povzroči ali poslabša simptome motenega odtekanja urina (npr. pri hipertrofiji prostate, hidronefrozi, ureterni stenozi)

Pogosti: poslabšano ledvično delovanje

Redki: intersticijski nefritis

Neznana pogostnost: zvečane vrednosti natrija v urinu, zvečane vrednosti sečnine v krvi, ledvična odpoved (glejte poglavje 4.5)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: zvišana telesna temperatura

Neznana pogostnost: žeja, splošno slabo počutje, utrujenost

Preiskave

Pogosti: povečanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) ali serumskega kreatinina.

Zelo redki: povečanje jetrnih transaminaznih encimov

Prirojene in dedne genetske okvare

Neznana pogostnost: zvečano tveganje za perzistenco Botallovega voda, v primerih, ko se furosemid daje nedonošenčkom v prvih tednih življenja.

Dodatne informacije

Na možnost nastanka elektrolitskih motenj vplivajo osnovna bolezen (npr. ciroza jeter, srčno popuščanje), sočasna uporaba drugih zdravil (glejte poglavje 4.5) in prehrana.

Pri čezmerni diurezi se še posebej pri starejših bolnikih in otrocih lahko pojavijo kardiovaskularne motnje; pri starejših bolnikih se pojavi zlasti hemokonzracija.

Pri nedonošenčkih, zdravljenih s furosemidom, se lahko razvije nefrolitiazna in/ali nefrokalcinoza.

Pri nedonošenčkih z dihalno stisko lahko diuretično zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja poveča nevarnost persistence arterioznega duktusa.

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

Klinična slika pri akutnem ali kroničnem čezmernem odmerjanju je odvisna od količine izgube vode in elektrolitov, npr. od hipovolemije, dehidracije, hemokonzracije, srčnih aritmij zaradi čezmerne diureze. Te motnje se kažejo kot izrazita hipotenzija (napredovala v šok), akutna renalna odpoved, tromboza, delirij, ohlapna paraliza, apatija in zmedenost.

Zdravljenje se mora osredotočiti na nadomeščanje tekočin in uravnavanje elektrolitskega ravnotežja. Skupaj s preventivo in z zdravljenjem resnih zapletov, ki nastanejo zaradi takšnih motenj in drugih učinkov na telo, so lahko potrebni splošni in specifični nadzor in terapevtske meritve.

Specifičnega antidota za furosemid ni. Takoj po zaužitju furosemida je mogoče zmanjšati nadaljnjo sistemsko absorpcijo učinkovine z izpiranjem želodca in določenimi sredstvi za zmanjšanje absorpcije (npr. aktivno oglje).

Takojšnji ukrepi pri anafilaktičnem šoku

Pri prvih znakih (npr. kožne reakcije, kot je urtikarija ali rdečica, nemir, glavobol, nenadno pretirano znojenje, slabost, cianoza):

- je treba namestiti venski kanal;
- poleg drugih običajnih nujnih ukrepov je treba poskrbeti za Trendelenburgov položaj (spuščena glava in trup), prehodnost dihal in dajanje kisika;
- če je potrebno, je treba uvesti nadaljnje meritve, po potrebi tudi intenzivno nego (poleg tega dajanje noradrenalina, substitucija volumna, glukokortikoidov).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, sulfonamidi, enokomponentna zdravila.

Oznaka ATC: C03CA01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Furosemid je kemično 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilna kislina.

Spada med najmočnejše diuretike. Učinkuje v debelem ascendentnem kraku Henlejeve zanke nefrona. Prevladuje stališče, da učinkuje tako, da zavira vzporedni prenos Na⁺, K⁺ in Cl⁻ ionov, ko se vrine v sistem na luminalni strani epiteljskih celic. Ponovna absorpcija teh ionov se zato ustavi in s tem njihovo večje izločanje, to pa se zgodi tudi s kalcijevimi in z magnezijevimi ioni. Temelj diuretičnega učinka je izločanje elektrolitov, na katere se veže voda. V manjši skupini zdravih prostovoljcev so ugotovili, da je natriuretični učinek peroralno in intravenozno danega furosemida pri moških večji kot pri ženskah.

Furosemid akutno sproži povečano izločanje sečne kisline, pri dolgotrajni uporabi pa se lahko zaradi 'tekmovanja' za isti prenos v proksimalnem tubulu pojavi hiperurikemija (posledica zmanjšane izločanja sečne kisline).

Furosemid poveča pretok krvi skozi ledvice, kar je za diurezo pomembno. Domnevajo, da je to posledica vpliva na prostaglandine. Znano je namreč, da nesteroidni antirevmatiki, ki zavirajo prostaglandine, zmanjšajo diuretični učinek furosemida.

Akutni učinek furosemida je tudi razširitev sistemskih ven in s tem zadrževanje večje količine krvi v venskem sistemu, kar hitro zmanjša pljučni kapilarni tlak in polnitev levega dela srca (*preload*). Ta učinek se pojavi prej kot diureza, kar je pomembno pri nujnih primerih, npr. pljučnem edemu. Zgodnji venodilatacijski učinek diuretika lahko pripišemo sproščanju prostaglandinov, začetni presorni učinek, ki se kaže s povečanjem perifernega žilnega upora, pa renin-angiotenzinskemu sistemu.

Furosemid zmanjša hitrost prenosa glukoze v maščobnem tkivu, v skeletnih mišicah pa zavira fosforilacijo glukoze in glikolizo. Zdi se tudi, da zavira več pomembnih glikolitičnih encimov (piruvatkinazo, heksokinazo, fosfofruktokinazo). Negativni učinek furosemida na presnovo glukoze je precej manjši kot pri tiazidnih diuretikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira približno 60 % odmerka furosemida.

Pri običajnih odmerkih je največja plazemska koncentracija 2,3 do 25,6 µg/ml.

Zmanjša se v dveh fazah: razpolovna doba prve faze je 7 minut, druge pa 30 do 120 minut. Razpolovna doba se podaljša pri zastojni srčni insuficienci in ledvični insuficienci (pri hudi na 4 do 6 ur), pri starejših in nedonošenčkih.

Diureza se pojavi v prvi uri, učinek je največji uro do dve po zaužitju, traja pa 6 do 8 ur.

Po i.v. uporabi se pojavi diureza v 5 minutah, učinek je največji po 20 do 60 minutah in mine 2 uri po uporabi.

Po navedbah nekaterih raziskovalcev hrana zmanjšuje biološko uporabnost furosemida. Absorpcija je pri kompenziranih bolnikih večja kot pri nekompenziranih. Absorpcija peroralno danega furosemida je lahko pri bolnikih z jetrno cirozo zelo upočasnjena, zato je priporočena i.v. uporaba.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 91 do 99 % furosemida. Vezava je manjša pri bolnikih z uremijo, nefrotskim sindromom, jetrno cirozo, hipoalbuminemijo, hiperbilirubinemijo in pri starejših. Furosemid prehaja skozi placento in v mleko.

Porazdelitveni volumen pri odraslih je 0,18 do 0,7 l/kg, povečan je pri bolnikih z jetrno cirozo in nefrotskim sindromom.

Pri novorojenčkih, starih en dan do štiri mesece, je porazdelitveni volumen približno 0,24 l/kg.

Biotransformacija

Furosemid se presnovi v jetrih.

Njegovi glavni presnovki so glukuronidi (acilglukuronid). Manjši del se ga v jetrih spremeni v 4-kloro-5-sulfamoilantranilno kislino. Kadar so odmerki zdravila veliki, jo zasledimo tudi v seču.

Izločanje

Furosemid in njegovi presnovki se hitro izločajo skozi ledvice z glomerulno filtracijo in sekrecijo v proksimalnih tubulih. Približno 60 % se ga izloči nespremenjenega, 20 % v obliki glukuronidov. Z žolčem in skozi črevesje se ga izloči manj kot 10 %. Izčistek furosemida je 2 ml/min/kg. Bistveno manjši je pri bolnikih z ledvično insuficienco, pri starejših bolnikih in nedonošenčkih. S hemodializo se iz organizma odstrani le malo furosemida. Probenecid zelo zmanjša ledvični izčistek furosemida in njegovih presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutno toksičnost furosemida so določali na miših, podganah in psih. Pri vseh treh živalskih vrstah je pri peroralni uporabi LD50 večja od 1.000 mg/kg, pri intravenozni pa med 300 in 680 mg/kg.

Toksičnost pri dolgotrajni uporabi

Med šestmesečno uporabo 10 mg/kg so se pri psih pojavile kalcifikacije in zarastline ledvičnega parenhima. Dolgotrajna uporaba 50 mg/kg furosemida je pri podganah povzročila degeneracijo tubulov.

Teratogenost, kancerogenost in mutagenost

V raziskavah na miših, podganah in zajcih (25 in 50 mg/kg) so ugotovili večje število splavov in nepojasnjenih primerov smrti brejih samic. Niti ena breja zajklja ni preživela, če je bil odmerek večji od 100 mg/kg. Incidenca hidronefroze fetusov se je povečala.

Kancerogenost furosemida so preučevali na miših in podganah in ugotovili majhno, toda statistično pomembno povečanje incidence karcinoma mamilarne žleze pri mišjih samicah pri odmerku, ki je bil 17,5-krat večji od odmerka pri ljudeh (600 mg/dan).

Mutageni učinek furosemida so preučevali na večjem številu modelov. Kromosomske poškodbe so opazili le v celicah kitajskih hrčkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat,
koruzni škrob,
povidon,
smukec,
natrijev karboksimetil škrob (vrsta A),
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

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

Škatla s steklenico iz rjavega litega stekla hidrolitske skupine III, z 12 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00524/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2.10.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 15.7.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 1. 2021