

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Edemid 40 mg/4 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ampula s 4 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 40 mg furosemida (u obliku furosemidnatrija).
1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg furosemida (u obliku furosemidnatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.
pH vrijednost otopine je 8.5 - 9.3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Edemid 40 mg/4 ml otopina za injekciju/infuziju je indicirana za primjenu u sljedećim stanjima:

- zadržavanje tekućine zbog oboljenja srca koja se ne mogu otkloniti unatoč odgovarajućem liječenju glikozidima
- ascites zbog ciroze jetre
- edem zbog oboljenja bubrega (kod nefrotskog sindroma u prvom je planu liječenje osnovne bolesti)
- plućni edem, na primjer zbog zastoja srca (u kombinaciji s drugim terapijskim mjerama)
- oligurija zbog komplikacija u trudnoći (gestoza) nakon eliminacije stanja deficijencije volumena (edem i/ili hipertenzija u gestozi nisu indikacija!)
- podržavajuće mjere kod cerebralnog edema
- edem zbog opekline, uzimajući u obzir težinu, opseg i hemodinamičku situaciju
- hipertenzivna kriza uz ostale antihipertenzivne mjere

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi dijagnozi i odgovoru na terapiju. Doza održavanja treba težiti najnižoj terapijski potrebnoj dozi. Trajanje primjene ovisi o vrsti, težini i tijeku bolesti.

Preporučujemo sljedeće smjernice za doziranje u odraslih i starijih osoba (> 65 godina):

Edem i/ili ascites zbog oboljenja srca, bubrega ili jetre

Općenito, odrasli i adolescenti stariji od 15 godina primaju početnu dozu 20 do 40 mg furosemida, sporo (najviše do 4 mg/min, što odgovara 0,4 ml/min otopine za injekciju) intravenski.

Ako diuretičko djelovanje nakon pojedinačne doze od 20 do 40 mg furosemida nije zadovoljavajuće, doza se u intervalima od 2 sata može povećati za po 20 mg do željenog efekta. Tako utvrđenu pojedinačnu dozu onda treba primijenjivati 1 – 2 puta dnevno.

Kod nefrotskog sindroma mora se pažljivo dozirati zbog povećanog rizika od nuspojava.

Natriuretični učinak furosemida, a time i doziranje, ovise o brojnim čimbenicima, uključujući ravnotežu elektrolita i težinu insuficijencije bubrega.

Plućni edem

Kod akutne srčane insuficijencije ili u drugim situacijama u kojima je potreban brz nastup diureze, odnosno kada oralna primjena nije moguća.

20 – 40 mg furosemida, sporo (najviše do 4 mg/min) intravenozno

U nedostatku dijureze ponavljanje nakon 30 – 60 minuta, po potrebi s dvostrukom dozom.

Oligurija zbog gestoze (najstroža indikacija!)

Intravaskularni nedostatak volumena mora se korigirati prije primjene furosemida.

Doziranje može biti između 10 i 100 mg furosemida dnevno; edemi i/ili hipertenzija kod gestoze nisu indikacija za primjenu furosemida.

Podržavajuće mjere kod cerebralnog edema

Dnevna i/ili pojedinačna doza može biti između 40 i 100 mg furosemida, u iznimnim slučajevima kod smanjenja funkcije bubrega, do 250 mg furosemida.

Edem uslijed opeklina

Dnevna ili pojedinačna doza može biti između 40 i 100 mg furosemida, u iznimnim slučajevima kod smanjenja funkcije bubrega, do 250 mg furosemida. Intravaskularni nedostatak volumena mora se korigirati prije primjene furosemida.

Hipertenzivna kriza

20 – 40 mg furosemida intravenski uz druge terapijske mjere.

Dojenčad, djeca i adolescenti mlađi od 15 godina

Parenteralna primjena (eventualno trajna drip infuzija) indicirana je samo kod ugrožavajućih stanja. Za intravenoznu injekciju doza iznosi 0,5 mg po kg tjelesne mase, u posebnim slučajevima 1 mg furosemida po kg tjelesne mase do maksimalne dnevne doze od 20 mg furosemida.

Djeca starija od 15 godina

Ovdje vrijede iste preporuke za doziranje kao i za odrasle.

Način primjene

Intravenska primjena furosemida primjenjuje se kada je intestinalna apsorpcija ometana ili je potrebna brza dehidracija. U iznimnim slučajevima, u kojima nije moguće ni peroralno ni intravensko davanje, furosemid se može davati intramuskularno, ali ne u akutnim slučajevima (npr. ne kod plućnog edema) i ne u većim dozama.

Općenito se preporučuje što je prije moguće prijeći s parenteralne terapije na peroralnu terapiju.

Napomene za primjenu

Da bi se postigao optimalan učinak i spriječila povratna regulacija, potrebno je kontinuiranoj infuziji furosemidom dati prednost nad ponovljenim davanjem bolusnih injekcija.

Za intravenoznu primjenu furosemid se treba polagano ubrizgati. Ne smije se prekoračiti brzina injekcije od 4 mg/min (odgovara 0,4 ml/min otopine za injekciju). U bolesnika s uznapredovalom insuficijencijom bubrega (kreatinin u serumu > 5 mg/dl) ne smije se prekoračiti brzina injekcije od 2,5 mg furosemida u minuti (odgovara 0,25 ml otopine za injekciju).

U slučajevima u kojima je potrebno povećanje doze na 250 mg furosemida, ta se doza treba davati s pomoću perfuzora. Ako je potrebno, otopina za injekciju može se razrijediti izotoničnom otopinom natrijeva klorida.

Edemid se ne smije miješati s drugim lijekovima u injekcijskoj štrcaljki (vidjeti dio 6.2.).

4.3. Kontraindikacije

Furosemid je kontraindiciran kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- zatajenja bubrega s anurijom koje ne reagira na liječenje furosemidom
- predkoma i komatoznog stanja povezanog s hepatičkom encefalopatijom
- teške hipokalijemije (vidjeti dio 4.8.)
- teške hiponatrijemije
- hipovolemije ili dehidracije
- dojenja (vidjeti dio 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesniku mora biti osigurano neometano mokrenje.

Primjena visokih doza kod oštećenja funkcije bubrega uzrokovanih nefrotoksičnim odnosno hepatotoksičnim tvarima te kod teških oštećenja jetre dopuštena je tek nakon stroge procjene koristi i rizika.

Posebno pažljivo praćenje potrebno je u slijedećim slučajevima:

- Hipotenzija
- Manifestni ili latentni dijabetes melitus; indicirano je redovito praćenje šećera u krvi (vidjeti dio 4.8.)
- Giht; indicirana je redovita kontrola mokraćne kiseline u serumu
- U bolesnika s poremećajem mokrenja (npr. hipertrofija prostate, hidronefroza, ureterostenozna) - furosemid se može primijeniti samo ako se osigura slobodan protok urina jer nagli protok urina može dovesti do retencije urina s distenzijom mjehura
- Hipoproteinemija, npr. kod nefrotskog sindroma; zbog povećanog rizika od nuspojava potrebna je oprezna prilagodba doziranja
- Ciroza jetre uz istovremenu insuficijenciju bubrega (hepatorenalni sindrom)
- U bolesnika s povećanim rizikom od prekomjernog pada krvnog tlaka, npr. u bolesnika s poremećajem cerebrovaskularne perfuzije ili koronarnom bolesti srca
- Nedonoščad (rizik od razvoja nefrokalcinoze i/ili nefrolitijaze; potrebno je pratiti bubrežnu funkciju, potreban je UZV bubrega)

U nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa, liječenje s furosemidom tijekom prvih tjedana života može povećati rizik od perzistirajućeg duktna arteriozusa Botalli.

Simptomatska hipotenzija koja dovodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se javiti u bolesnika liječenih furosemidom, posebice u starijih, u bolesnika na drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i u bolesnika s drugim medicinskim stanjima koja su rizik za hipotenziju.

Tijekom terapije furosemidom, redovito se moraju kontrolirati funkcija bubrega i elektroliti u serumu (posebno natrij, kalij, kalcij), bikarbonati, kreatinin, urea, mokraćna kiselina, šećer u krvi i krvna slika.

Posebno pomno praćenje nužno je u bolesnika s visokim rizikom od poremećaja elektrolita ili u slučaju većih gubitaka tekućine (npr. zbog povraćanja, proljeva ili intenzivne dijaforeze). Hipovolemija ili dehidracija, kao i poremećaji elektrolita ili poremećaji acido-bazne ravnoteže, moraju biti ispravljani. To može zahtijevati privremeni prekid liječenja. Gubitak težine uzrokovan povećanim izlučivanjem urina ne smije biti veći od 1 kg/dan, neovisno o opsegu izlučivanja urina.

Ako postoji naglašen nedostatak natrija, stopa glomerularne filtracije može se smanjiti i promijeniti diuretički učinak saluretika. U tim je slučajevima moguće ponovno pokrenuti diuretički učinak furosemidom nadoknadom natrija. U bolesnika koji razviju hipovolemiju pod terapijom furosemidom ili zbog dehidracije, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može izazvati akutno zatajenje bubrega.

Budući da primjena furosemidom može dovesti do hipokalijemije, prehrana bogata kalijem (nemasno meso, krumpir, banane, rajčice, cvjetača, špinat, sušeno voće, itd.) uvijek je prikladna.

Ako se furosemid uzima dulje vrijeme, potrebno je nadomjestiti tiamin. Često uočen nedostatak tiamina zbog povećanja renalnog izlučivanja zbog furosemidom uzrokuje pogoršanje kardijalne funkcije.

Istodobna primjena s risperidonom

U placebom kontroliranim ispitivanjima primjene risperidona, u starijih bolesnika s demencijom zabilježena je veća incidencija smrtnosti u bolesnika koji su istovremeno liječeni furosemidom i risperidonom (7,3 %, srednja dob 89 godina, raspon 75 – 97 godina) u usporedbi s bolesnicima liječenima samo risperidonom (3,1 %, srednja dob 84 godine, raspon 70 – 96 godina) ili samo furosemidom (4,1 %, srednja dob 80 godina, raspon 67 – 90 godina). Istodobna primjena risperidona s drugim diureticima (uglavnom tiazidnim diureticima u niskim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Točan patofiziološki mehanizam za objašnjenje ovih nalaza nije otkriven. Ipak, potreban je oprez, a rizike i koristi takve kombinacije ili istodobnog liječenja s drugim snažnim diureticima nužno je pažljivo razmotriti prije odluke o primjeni. Nije bilo povećane incidencije smrtnosti među bolesnicima koji su uzimali druge diuretike istodobno s risperidonom. Neovisno o liječenju, dehidracija je bila glavni čimbenik rizika za smrtnost, zbog čega se mora izbjeći u starijih bolesnika s demencijom (vidjeti dio 4.3.).

Postoji mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemnog eritemskog lupusa.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Smanjena učinkovitost furosemidom moguća je istodobnom primjenom sljedećih lijekova:

- nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) – moguće slabljenje antihipertenzivnog učinka furosemidom; kod dehidriranih odnosno hipovolemičnih bolesnika NSAR mogu dovesti do akutnog zatajenja bubrega, a furosemidom može povećati toksičnost salicilata
- fenitoin
- sukralfat – smanjuje apsorpciju furosemidom iz crijeva, tako da se oba lijeka moraju uzeti u vremenskom razmaku od najmanje 2 sata
- aliskiren

Furosemid pojačava učinke sljedećih lijekova:

- antihipertenzivi: znatni pad krvnog tlaka do šoka i pogoršanja funkcije bubrega (u pojedinim slučajevima akutno zatajenje bubrega) zapaženi su kada je prvi put ili u većim dozama uzet ACE-inhibitor ili antagonist angiotenzin-II receptora. Ako je moguće, terapija furosemidom treba se zaustaviti ili barem smanjiti doza tri dana prije početka terapije ACE-inhibitorom ili antagonistom angiotenzin-II receptora ili povećanja njegove doze
- ostali diuretici (ili lijekovi s potencijalom snižavanja krvnog tlaka): u bolesnika koji uzimaju diuretike u kombinaciji s furosemidom može doći do značajnog pada krvnog tlaka i posljedičnog oštećenja bubrežne funkcije
- anestetici, miorelaksansi slični kurareu: –pojačana i produljena relaksacija mišića odnosno pojačano sniženje krvnog tlaka
- oralni antikoagulansi : može biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa
- probenecid, metotreksat i ostali lijekovi koji se značajno izlučuju tubularnom sekrecijom kao i furosemid: furosemid može smanjiti njihovu renalnu eliminaciju. Posebice kod liječenja visokim dozama furosemida i navedenih lijekova može doći do njihove povećane razine u serumu i većeg rizika od nuspojava. Istovremeno, moguće je smanjenje učinka furosemida zbog istovremene primjene takvih lijekova
- teofilin

Neravnoteža elektrolita:

- glukokortikoidi, karbenoksolon, ACTH, salicilati, amfotericin B, penicilin G ili laksativi: istodobna primjena s furosemidom može dovesti do povećanog gubitka kalija (rizik hipokalijemije), a velike količine sladića djeluju u tom pogledu kao karbenoksolon
- srčani glikozidi: osjetljivost miokarda na srčane glikozide je pojačana uslijed furosemidom uzrokovane hipokalijemije i/ili hipomagnezijemije. Povećan je rizik za srčanu aritmiju (uključujući *torsades de pointes*) kod istodobne primjene lijekova koji mogu uzrokovati sindrom produljenog QT intervala (npr. terfenadin, neki antiaritmici klase I i III) i prisutnost poremećaja elektrolita

Nefrotoksičnost i ototoksičnost:

- ototoksičnost aminoglikozida (npr. kanamicin, gentamicin, tobramicin) i drugih ototoksičnih lijekova može se pojačati kod istodobne primjene s furosemidom: pojave poremećaja sluha mogu biti nepovratne, a ranije navedeni lijekovi smiju se istodobno primijeniti samo zbog izuzetnih medicinskih razloga
- nefrotoksični lijekovi (npr. antibiotici, kao što su aminoglikozidi, cefalosporini, polimiksini): furosemid može pojačati štetne posljedice i dovesti do pogoršanja funkcije bubrega
- cisplatin: kada se daje istovremeno s furosemidom, postoji mogućnost oštećenja sluha; ako se kod liječenja cisplatinom obavlja forsirana diureza furosemidom, furosemid se smije primijeniti samo u malim dozama (npr. 40 mg kod normalne funkcije bubrega) i kod normalne ravnoteže tekućine jer u protivnom može doći do pojačanja nefrotoksičnosti cisplatina
- kontrastno sredstvo za rendgen: u bolesnika s visokim rizikom od nastanka radiokontrastne nefropatije, furosemid može dovesti do veće incidencije pogoršanja funkcije bubrega nakon primjene radiokontrastnog sredstva u usporedbi s visokorizičnim bolesnicima koji su primili samo intravensku hidraciju prije nego što su dobili radiokontrast.

Ostale interakcije:

- antidijabetici ili presorski amini (npr. epinefrin, norepinefrin): njihov se učinak može smanjiti uz istovremeno davanje furosemida
- ciklosporin A: istovremena primjena s furosemidom povezana je s povećanim rizikom od gihta, kao rezultat hiperurikemije uzrokovane furosemidom i oštećenja renalnog izlučivanja mokraćne kiseline zbog ciklosporina
- litij: istovremena primjena furosemida preko smanjenog izlučivanja litija dovodi do pojačanja

- kardiotoksičnog i neurotoksičnog učinka litija, stoga se preporučuje u bolesnika koji primaju ovu kombinaciju pažljivo pratiti razinu litija u plazmi
- salicilati visokih doza: istodobnom primjenom furosemida može se povećati toksičnost u središnjem živčanom sustavu
 - kloralhidrat: u pojedinim slučajevima, nakon intravenske primjene furosemida, može u roku od 24 sata nakon primanja kloralhidrata doći do osjećaja vrućine, znojenja, nemira, mučnine, povećanja krvnog tlaka i tahikardije, stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu furosemida i kloralhidrata
 - risperidon: prije odluke o istodobnoj primjeni s furosemidom, odnosno s drugim snažnim diureticima, potreban je oprez te pažljiva procjena odnosa rizika i koristi primjene takve kombinacije lijekova (vidjeti dio 4.4.)
 - levotiroksin: visoke doze furosemida mogu potaknuti vezanje hormona štitnjače za transportne proteine i na taj način dovesti do inicijalnog povećanja slobodnih hormona štitnjače, a nakon toga i do općeg smanjenja ukupnih razina hormona štitnjače. Razine hormona štitnjače moraju biti pod nadzorom.

Neki poremećaji razine elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezemija) mogu pojačati toksičnost nekih djelatnih tvari (npr. preparati digitalisa i tvari koje mogu uzrokovati produljenje QT intervala).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Diuretici nisu pogodni za rutinsko liječenje hipertenzije i edema u trudnoći jer utječu na perfuziju posteljice, a time i intrauterini rast. Furosemid treba tijekom trudnoće primijeniti samo pod vrlo strogim indikacijama, i to samo nakratko, kod apsolutne medicinske potrebe. Liječenje tijekom trudnoće zahtijeva praćenje fetalnog rasta.

Ako se furosemid mora primijeniti kod smetnje srčane ili bubrežne funkcije, potrebno je pratiti elektrolite, hematokrit i rast fetusa. Kod primjene furosemida još se raspravlja o potiskivanju bilirubina iz veze albumina, time i povećanom riziku od teških oštećenja novorođenčeta (tzv. „kernikterus“) kod hiperbilirubinemije.

Kod primjene u kasnijoj trudnoći u fetusa mogu nastati ototoksična djelovanja i hipokalijemična alkaloza.

Furosemid prolazi placentnu barijeru i u krvi pupkovine postiže 100 % koncentracije u serumu majke. Do sada nisu prijavljene malformacije u ljudi, koje se mogu povezati s izloženošću furosemidu. Ipak, nema dovoljno iskustva da bi se procijenio štetni učinak furosemida na embrio/fetus (vidjeti dio 5.3.). U fetusa se može potaknuti proizvodnja urina.

Dojenje

Furosemid se izlučuje u majčino mlijeko i inhibira laktaciju. Tijekom liječenja furosemidom majke ne smiju dobiti. Ako je potrebno, dojenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Različite reakcije na sniženje krvnog tlaka (pospanost, smetnje vida) mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, naročito na početku liječenja, kod povećanja doze ili mijenjanja lijekova kao i pri istodobnoj konzumaciji alkohola.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su neravnoteža elektrolita, hipovolemija i dehidracija (prije svega u starijih pacijenata), porast kreatinina i triglicerida u krvi te hipotenzija i poremećaji ortostatske regulacije.

Podaci o učestalosti su izvedeni iz literaturnih podataka o ispitivanjima u kojima je furosemid primijenjen u ukupno 1387 bolesnika u svakoj mogućoj dozi i kod svih indikacija. Ako su podatci o učestalosti za iste nuspojave bili različiti, korištena je najviša stopa učestalosti.

Tablični popis nuspojava

Kod procjene učestalosti nuspojava definirane su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Organski sustavi</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Hemokoncetracija*	Trombocitopenija*	Eozinofilija, leukopenija	Hemolitička anemija, aplastična anemija, agranulocitоза	
<i>Bolesti imunskog sustava</i>			Svrbež, reakcije na koži i sluznici	Teške anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, anafilaktički šok		Pogoršanje ili nastanak sistemnog eritemskog lupusa
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Poremećaji elektrolita (uključujući simptomatske)*, hipovolemija i dehidracija (prvenstveno u starijih bolesnika), porast kreatinina u krvi, porast triglicerida u krvi	Hiponatrijemiya, hipokloremija, hipokalijemija, porast kolesterola u krvi, hiperuricemija* i napadi gihta	Ograničena tolerancija glukoze (latentni dijabetes melitus)*			Hipokalcijemija, hipomagnezijemija, porast uree u krvi, metabolička alkalozа*, pseudo-Bartterov sindrom*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Hepatička encefalopatija u bolesnika s hepatocelularnom insuficijencijom (vidjeti		Parestezije, zbunjenost i letargično stanje*		Vrtoglavica, nesvjestica ili gubitak svijesti (uzrokovana simptomatskom hipotenzijom

		dio 4.3.)), glavobolja
Poremećaji oka			Smetnje vida, pojačanje postojeće kratkovidnosti (djelomično i pojačanje postojeće miopije)			
Poremećaji uha i labirinta			Prolazni poremećaji sluha, gluhoća*	Šumovi u uhu (tinitus)*		
Poremećaji krvožilnog sustava	Hipotenzija i poremećaji ortostatske regulacije			Vaskulitis		Tromboza, poteškoće krvotoka: glavobolja, vrtoglavica, smetnje vida, suha usta i žed*
Poremećaji probavnog sustava			Mučnina	Želučano-crijevne tegobe (npr. povraćanje, proljev)	Akutni pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči					Kolestaza, povećane transaminaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Svrbež, urtikarija, osip, <i>Dermatitis bullosa</i> , pemfigoid odnosno egzantem, purpura, <i>Erythema multiforme</i> , <i>Dermatitis exfoliativa</i> , fotosenzibilnost			Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, AGEF (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza) DRESS (medikamentni osip s eozinofilijom i sustavnim simptomima), lihenoidne reakcije

Bolesti bubrega i mokraćnog sustava		Povećane količine mokraće		Upala bubrega (tubulointersticijski nefritis)		Simptomi spriječenog otjecanje mokraće (npr. u slučaju hipertrofije prostate, hidronefroze, stenoze uretera)*, povećana koncentracija natrija u mokraći, povećana koncentracija klorida u mokraći, urinarna retencija*, sekundarne komplikacije (u bolesnika s urinarnom retencijom)*, nefrokalcinoza/nefrolitijaza u nedonoščadi, zatajenje bubrega
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						rabdomioliza, često u vezi
						s teškom hipokalijemijom (vidjeti dio 4.3)
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje						Perzistentni duktus arteriozus <i>Botalli</i> *, osteoklastična oštećenja kostiju u novorođenčadi*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				vrućica, dehidracija		Lokalne reakcije poput boli nakon intramuskular

						ne injekcije
--	--	--	--	--	--	--------------

*Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Kod prekomjerne diureze može doći do dehidracije i, kao rezultat hipovolemije, do kolapsa cirkulacije i hemokoncentracije. Kao rezultat hemokoncentracije može – pogotovo kod starijih osoba – doći do povećane sklonosti trombozi.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Mogući razvoj poremećaja elektrolita uzrokovan je podležećim bolestima (npr. ciroze jetre, insuficijencije srca), konkomitantnim lijekovima (vidi odjeljak 4.5) i prehranom.

Tolerancija glukoze može se smanjiti uz liječenje furosemidom, a mogu se pojaviti i hiperglikemijska stanja. U bolesnika s postojećim dijabetesom to može dovesti do pogoršanja metaboličke kontrole. Može se razviti latentni dijabetes melitus.

Kao rezultat gubitka elektrolita i tekućine može doći do metaboličke alkaloze odnosno pogoršanja postojeće alkaloze.

Pseudo-Bartterov sindrom povezan je sa zluporabom i/ili dugotrajnim liječenjem furosemidom.

Poremećaji živčanog sustava

Nakon vrlo visokih doza mogu se pojaviti zbunjenost i letargija.

Poremećaji uha i labirinta

Slučajevi gluhoće, djelomično nepovratne, prijavljeni su nakon oralne ili intravenske primjene.

Ototoksičnost furosemida može uzrokovati reverzibilni gubitak sluha i/ili zujanja u ušima (tinitus). Posebna sklonost navedenome prisutna je kod zatajenja bubrega. S ovom se mogućnošću posebno mora računati kod prebrzog ubrizgavanja u venu, uz istodobnu prisutnost insuficijencije bubrega ili hipoproteinemije (npr. nefrotski sindrom).

Krvožilni poremećaji

Pretjerana diureza može prouzročiti probleme s cirkulacijom, osobito kod starijih osoba i djece, koja se ponajprije manifestira kao glavobolja, vrtoglavica, zamućen vid, suha usta i žeđ.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Simptomi otežanog protoka urina (npr. kod hipertrofije prostate, hidronefroze, stenoze uretre) mogu se pojaviti ili pogoršati. To može dovesti do retencije urina sa sekundarnim komplikacijama.

Stanja vezana uz trudnoću, puerperij i perinatalno razdoblje

U nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa diuretičko liječenje furosemidima tijekom prvih tjedana života može povećavati rizik za perzistentni *ductus arteriosus*.

Novorođenčad, koja je dulje vremena liječena furosemidom, imala je osteoklastička oboljenja kostiju, vjerojatno zbog povećanog izlučivanja kalcija s posljedičnim hiperparatiroidizmom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Klinička slika akutnog ili kroničnog predoziranja prije svega ovisi o stupnju gubitka vode i elektrolita. Predoziranje može dovesti do hipotenzije, ortostatske disregulacije, poremećaja elektrolita (hipokalijemija, hiponatremija hipokloremia) ili alkaloze. Veći gubitak tekućine može dovesti do jače hipovolemije, dehidracije, cirkulatornog kolapsa i hemokoncentracije s dijatezom do tromboze i srčane aritmije (uključujući AV blok i ventrikularnu fibrilaciju). Stanja delirija mogu se pojaviti u vezi s brzim gubitakom vode i elektrolita.

Liječenje predoziranja

Predoziranje ili znakovi hipovolemije (hipotenzija, ortostatska disregulacija) zahtijevaju hitni prekid liječenja s furosemidom.

U težim slučajevima moraju se nadzirati vitalni parametri te se opetovano kontrolirati voda i elektroliti, acido-bazna ravnoteža, glukoza u krvi i urin te po potrebi korigirati odstupanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Diuretici visokog praga; Sulfonamidi, čisti
ATK-oznaka: C03CA01

Furosemid je snažan diuretik Henleove petlje kratkog i brzog djelovanja. Nakon intravenozne primjene furosemida, početak djelovanja očekuje se u roku od 2 do 15 minuta. U uzlaznom dijelu Henleove petlje blokadom $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ nosača iona furosemid smanjuje reapsorpciju tih iona. Frakcijsko izlučivanje natrija može pritom iznositi i do 35 % glomerularno filtriranog natrija. Kao rezultat povećanog izlučivanja natrija te u distalnom tubulu i K^+ , sekundarno nastaje povećano izlučivanje mokraćne kiseline zbog osmotski vezane vode. Povećano je i izlučivanje Ca^{2+} i Mg^{2+} iona. Osim gubitka spomenutih elektrolita, može doći do smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline i poremećaja acido-bazne ravnoteže prema metaboličkoj alkalozii.

Furosemid prekida tubulo-glomerularni povratni mehanizam u području *macula densa*, tako da nema slabljenja saluretičkog djelovanja.

Furosemid uzrokuje o dozi ovisnu stimulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.

Furosemid kod insuficijencije srca akutno dovodi do smanjenja opterećenja srca proširenjem venskog kapaciteta. Ovaj rani vaskularni učinak očito uzrokuju prostaglandini, a zahtijeva dovoljnu funkciju bubrega uz aktiviranje renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i intaktnu sintezu prostaglandina.

Furosemid snižava krvni tlak zbog povećanog izlučivanja natrijeva klorida, smanjenog odgovora vaskularnih glatkih mišića na vazokonstriktorne podražaje i zbog smanjenja volumena krvi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vežanje furosemida na proteine plazme iznosi cca 99 %; može se smanjiti za do 10 % kod insuficijencije bubrega. Relativni volumen distribucije iznosi 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Furosemid se samo neznatno (cca 10 %) metabolizira u jetri i uglavnom se izlučuje nepromijenjen.

Eliminacija

Dvije trećine furozemida eliminira se renalno, a jedna trećina putem žuči. Poluvrijeme eliminacije kod normalne funkcije bubrega iznosi oko 90 minuta. Opseg uklanjanja furozemida nije promijenjen smanjenjem funkcije bubrega do 50 %. Kod kronične insuficijencije bubrega (GFR <10 ml/min) poluvrijeme eliminacije iznosi 13,5 sati. Kod hepatorenalne insuficijencije poluvrijeme eliminacije iznosi do 20 sati.

Uvelike produljeno poluvrijeme eliminacije od 4,5 do 46 sati ima novorođenčad i dojenčad.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora i pasa pokazale su promjene na bubrezima (uključujući fibrozu i kalcifikaciju).

Konvencionalne studije genotoksičnosti i tumorskog potencijala ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude.

U studijama reproduktivne toksičnosti, nakon davanja visokih doza na fetusima štakora došlo je do smanjenja broja diferenciranih glomerula, skeletnih anomalija lopatice, nadlaktične kosti i rebra (zbog hipokalcijemije) te hidronefroze kod fetusa miša i kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Otopine za injekcije koje pokazuju kisele ili slabo kisele reakcije i imaju određeni puferski kapacitet u kiselom rasponu, ne smiju se miješati s Edemidom 40 mg/ 4 ml. Takve mješavine, pomiču pH vrijednost u kiselu raspon, a slabo topivi furosemid stvara kristalne precipitate.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti lijeka

5 godina.

Nakon otvaranja ampule lijek je potrebno upotrijebiti odmah.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja otopine: 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti, osim u slučaju kada je prilikom razrjeđivanja isključen rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja razrijeđene otopine su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ampule čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka navedeni su u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 ampula s 4 ml otopine za injekciju/infuziju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Kod pripreme razrijeđenih otopina treba uzeti u obzir sljedeće:

Edemid otopina za injekciju/ infuziju može se razrijediti izotoničnom otopinom NaCl ako je pH vrijednost otopine spremne za primjenu blago alkalna do neutralna.

Lijek je potrebno vizualno pregledati i ne smije ga se koristiti ako u njemu postoje čestice ili se boja promijenila.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-170236895

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.06.2021.