

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Edemid forte 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadržava 500 mg furosemida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 tableta sadrži 84,55 mg laktoze u obliku laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna tableta s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tablete Edemid forte primjenjuju se:

- za sprječavanje akutne insuficijencije bubrega u bolesnika sa znatno smanjenom glomerularnom filtracijom (manja od 20 ml/min)
- kod kronične insuficijencije bubrega prije uključivanja bolesnika u liječenje postupkom dijalize
- u bolesnika s retencijom tekućine i visokim arterijskim krvnim tlakom
- za održavanje diureze u bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega
- u bolesnika s nefrotskim sindromom, kada dnevna doza od 120 mg furosemida nije djelotvorna (u bolesnika s nefrotskim sindromom furosemid se primjenjuje samo u kombinaciji s infuzijom albumina)
- u bolesnika s rezistentnim oblikom zastojne insuficijencije srca, kada dnevnom dozom od 80 mg nije postignut željeni učinak.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba prilagoditi za svakog bolesnika pojedinačno. Trajanje primjene lijeka ovisi o prirodi i težini bolesti.

Tablete Edemid forte namijenjene su za primjenu u odraslih bolesnika kojima je potrebna doza furosemida veća od 120 mg dnevno.

Dnevna doza je od 250 mg (pola tablete) do 2000 mg (4 tablete) dnevno.

Po potrebi, početna doza od 250 mg može se povećavati za 250 mg svakih 4 do 6 sati do najviše 2000

mg furosemda dnevno. Rijetko je potrebna dnevna doza veća od 500 mg.

Maksimalna dnevna doza iznosi 2000 mg furosemda.

Gubitak težine uzrokovan povećanim izlučivanjem urina ne smije biti veći od 1 kg/dan, neovisno o opsegu izlučivanja urina.

Potrebno je provoditi redovito laboratorijsko praćenje statusa elektrolita i tekućine te posebice u bolesnika u šoku, prije započinjanja liječenja potrebno je poduzeti mjere za korekciju krvnog tlaka i volumena krvi.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Primjenjuju se preporuke za doziranje u odraslih. Furosemid se, općenito, sporije izlučuje u starijih bolesnika; dozu je potrebno titrirati dok se ne postigne željeni terapijski učinak.

Pedijatrijska populacija

Edemid forte 500 mg tablete ne preporučuju se u djece.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U slučaju bubrežne insuficijencije manje furosemda će doći do bubrežnih tubula. Za dobivanje istog diuretskog učinaka, možda će biti potrebno povećati dozu.

Oprez je potreban kod određivanja doze u bolesnika s nefrotskim sindromom, zbog opasnosti od veće učestalosti nuspojava.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Dozu treba prilagoditi u bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije jetre.

Način primjene

Peroralno, na prazan želudac i s dosta tekućine.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na furosemid, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- insuficijencija bubrega s anurijom
- teška hipokalijemija
- teška hiponatrijemija
- hipovolemija ili dehidracija
- hepatička koma ili stanje koje prethodi hepatičkoj komi
- dojenje

Edemid forte 500 mg tablete kontraindicirane su u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega zbog rizika od gubitka tekućine i elektrolita.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tamo gdje je indicirano, prije započinjanja terapije, potrebno je poduzeti nužne korake za korigiranje hipotenzije ili hipovolemije.

Oprez je potreban u bolesnika osjetljivih na poremećaje ravnoteže elektrolita. U bolesnika liječenih furosemidom treba redovito provjeravati razine kalija, natrija, magnezija, kalcija, bikarbonata, mokraćne kiseline, kreatinina i glukoze u serumu, tjelesnu težinu, diurezu te krvni tlak.

Poseban oprez je potreban u bolesnika s visokim rizikom od razvoja poremećaja ravnoteže elektrolita ili u slučaju značajnog dodatnog gubitka tekućine (npr. zbog povraćanja, proljeva ili intenzivne dijaforeze). Hipovolemiju ili dehidraciju, odnosno značajne poremećaje vrijednosti elektrolita i acidobazne ravnoteže treba korigirati. To može zahtijevati privremeni prekid primjene furosevida.

Bolesniku treba osigurati nesmetano izmokravanje. Bolesnici s parcijalnom opstrukcijom u mokraćnom sustavu, npr. bolesnici s hipertrofijom prostate ili poremećajem mokrenja, imaju povećan rizik od razvoja akutne retencije i trebaju biti pažljivo nadgledani.

Posebno pažljiv nadzor potreban je:

- u bolesnika s hipotenzijom ili šokom. Simptomatska hipotenzija koja dovodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se javiti kod bolesnika liječenih furosemidom, posebice kod starijih, kod bolesnika na drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i bolesnika s drugim medicinskim stanjima koja su rizik za hipotenziju
- u bolesnika s rizikom od izrazitog pada krvnog tlaka
- u bolesnika kod kojih latentna šećerna bolest može preći u manifestnu ili se mogu povećati potrebe za inzulinom
- u bolesnika s gihtom
- u bolesnika s hepatorenalnim sindromom
- u bolesnika s poremećajem mokrenja
- u bolesnika s hipoproteinemijom, npr. povezano s nefrotskim sindromom (učinak furosevida može biti smanjen, a njegova ototoksičnost pojačana); potrebno je vrlo pažljivo titrirati dozu lijeka
- kod dugotrajne dijete s ograničenim unosom soli
- u starijih bolesnika zbog mogućeg teškog poremećaja ravnoteže tekućine
- kod oštećenja sluha jer velike doze mogu uzrokovati privremeni gubitak sluha.

Oprezno doziranje potrebno je u slučaju nefrotskog sindroma, zbog opasnosti od češćih nuspojava.

Gubitak težine uzrokovan povećanim izlučivanjem urina ne smije biti veći od 1 kg/dan, neovisno o opsegu izlučivanja urina.

Postoji mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Istodobna primjena s risperidonom

U placebom kontroliranim ispitivanjima risperidona u starijih bolesnika s demencijom zabilježena je veća incidencija smrtnosti u bolesnika koji su istodobno liječeni furosemidom i risperidonom (7,3 %, srednja dob 89 godina, raspon 75 – 97 godina) nego u bolesnika liječenih 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 tiazidski diuretici se koriste u niskim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima (vidjeti dio 4.5).

Točan patofiziološki mehanizam za objašnjenje ovih nalaza nije poznat, niti je zabilježen dosljedan obrazac uzroka smrti. Ipak, prije odluke o istodobnoj primjeni ove kombinacije ili istodobnoj primjeni s drugim snažnim diureticima, potreban je oprez, te pažljiva procjena rizika i koristi takve kombinacije lijekova. U bolesnika koji su istodobno uzimali druge diuretike i risperidon nije zabilježena povećana incidencija smrtnosti. Neovisno o liječenju, dehidracija je bila glavni čimbenik rizika za smrtnost, zbog čega je treba izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom (vidjeti dio 4.3).

Preporučena prehrana

Za vrijeme dugotrajne terapije furosemidom, preporuča se dijeta bogata kalijem (npr. krumpir, banane, rajčice, špinat, suho voće). U težim slučajevima bolesnicima treba dati oralne ili parenteralne nadomjeske kalija. U drugim slučajevima (npr. ciroza jetre), indicirana je primjena lijekova koji štede kalij kako bi se spriječila hipokalijemija i metabolička alkalozia.

Utjecaj na pretrage

Postoji mogućnost pozitivnog anti-doping testa, kao rezultat uzimanja furosemida.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Edemid forte sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

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

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Neki nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. indometacin, acetilsalicilna kiselina) mogu narušiti djelovanje furosemida i mogu uzrokovati akutno zatajenje bubrega u slučajevima već postojeće hipovolemije ili dehidracije. Furosemid može pojačati toksični učinak salicilata u bolesnika koji ih uzimaju u većim dozama. Bolesnici koji primaju visoke doze salicilata istodobno s furosemidom, kao kod reumatskih bolesti, mogu iskusiti toksični učinak salicilata pri nižim dozama zbog kompetitivnog učinka na mjesta izlučivanja u bubregu.

Srčani glikozidi i lijekovi koji mogu produžiti QT interval

Treba uzeti u obzir da ako se hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija razviju tijekom liječenja furosemidom, osjetljivost miokarda prema srčanim glikozidima se povećava. Postoji povećani rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) kada se lijekovi koji produljuju QT interval (npr. terfenadin, neki antiaritmici klase I i III) uzimaju istodobno s furosemidom, kao i kod bolesnika s poremećajem ravnoteže elektrolita.

Antihipertenzivni lijekovi

Doza istodobno primijenjenog antihipertenzivnog lijeka može zahtijevati prilagodbu. Istodobna primjena s drugim diureticima (tiazidni diuretici, diuretici koji štede kalij) može potencirati diuretski učinak furosemida.

ACE inhibitori/ antagonisti receptora angiotenzina II

Furosemid može pojačati učinak drugih antihipertenzivnih lijekova. Nagli pad krvnog tlaka u izuzetnim slučajevima uz šok i pogoršanje bubrežne funkcije (akutna insuficijencija bubrega u izoliranim slučajevima) primijećeno je kod istodobne primjene s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II, odnosno kada su se ti lijekovi primijenili prvi put ili po prvi put u visokim dozama (hipotenzija nakon prve doze). Ako je moguće, liječenje furosemidom treba privremeno prekinuti (ili barem smanjiti dozu) najmanje tri dana prije uvođenja terapije ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II ili prije povećanja doze tih lijekova.

Nefrotoksični antibiotici

Toksični učinci nefrotoksičnih antibiotika (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, polimiksini) mogu se povećati istodobnom primjenom jakih diuretika, kao što je furosemid.

Ototoksični antibiotici

Furosemid može pojačati ototoksični učinak aminoglikozida (npr. kanamicina, gentamicina, tobramicina) i drugih ototoksičnih lijekova (vankomicina, kolistina). Obzirom da ovo može dovesti do ireverzibilnog oštećenja, ovi lijekovi smiju se koristiti istodobno s furosemidom samo ako za to postoje vrlo opravdani medicinski razlozi.

Litij

Kao i kod drugih diuretika, razina litija u serumu može se povećati kada se litij primjenjuje istodobno s furosemidom, što rezultira povećanjem toksičnosti litija. Zbog toga se preporuča da se u bolesnika koji primaju ovu kombinaciju lijekova pažljivo prate razine litija u serumu i gdje je potrebno doza litija prilagodi.

Risperidon

Prije odluke o istodobnoj primjeni s furosemidom, odnosno s drugim snažnim diureticima, potreban je oprez te pažljiva procjena rizika i koristi primjene takve kombinacije lijekova (vidjeti dio 4.4).

Cisplatin

Postoji rizik od ototoksičnog učinaka, ako se cisplatin i furosemid daju istodobno. Osim toga, nefrotoksičnost cisplatina može biti povećana ako se furosemid ne primjenjuje u niskim dozama (npr. 40 mg u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega) ili u bolesnika s normalnom ravnotežom tekućine kada je potrebna pojačana diureza tijekom liječenja cisplatinom.

Cefalosporini

Istodobna primjena furosemida i visokih doza cefalosporina može uzrokovati nefrotoksičnost, reverzibilnu encefalopatiju i akutnu insuficijenciju bubrega.

Kloralhidrat

U nekih je bolesnika primijećena vrućica, naglo znojenje, agitacija, mučnina, povećanje krvnog tlaka i tahikardija nakon intravenske primjene furosemida tijekom 24 sata od primjene kloralhidrata, zbog čega se ne preporučuje istodobna primjena kloralhidrata i furosemida.

Drugo

Oralni furosemid i sukralfat ne smiju se uzeti u razmaku manjem od 2 sata između svakog, jer sukralfat smanjuje apsorpciju furosemida iz probavnog sustava i tako smanjuje njegov učinak.

Furosemid ponekad može umanjiti učinak drugih lijekova (npr. učinak antidijabetika i presornih amina), a ponekad ga pojačati (npr. učinak salicilata, teofilina i mišićnih relaksanata tipa kurare).

Slabljenje učinka furosemida može se pojaviti kod istodobne primjene fenitoina, fenobarbitona i kolestiramina.

Istodobna primjena karbamazepina ili aminoglutetimida može povećati rizik od hiponatremije.

Istodobna primjena kortikosteroida i furosemida može uzrokovati retenciju natrija.

Istodobnom primjenom furosemida i kortikosteroida, ACTH, karbenoksolona, likviricije, beta₂-simpatikomimetika (velike doze), dugotrajnom primjenom laksativa, reboksetina i amfotericina povećava se rizik od nastanka hipokalijemije.

Probenecid, metotreksat i drugi lijekovi koji se, kao furosemid, značajno izlučuju tubularnom sekrecijom mogu smanjiti učinak furosemida. Isto tako, furosemid može smanjiti renalnu eliminaciju ovih lijekova. U slučaju liječenja visokim dozama spomenutih kombinacija lijekova može doći do povećanja razina u serumu i povećanog rizika od nuspojava od furosemida ili popratnih lijekova.

Levotiroksin

Visoke doze furosemida mogu inhibirati vezanje hormona štitnjače na nosače proteina i na taj način dovesti do prolaznog povećanja slobodnih hormona štitnjače, nakon čega slijedi smanjenje ukupne razine hormona štitnjače.

Istodobna primjena ciklosporina i furosemida povezana je s povećanim rizikom od pojave uričnog artritisa koji je posljedica hiperuricemije izazvane furosemidom i poremećaja bubrežnog izlučivanja urične kiseline izazvanog ciklosporinom.

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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Furosemid prolazi placentarnu barijeru i ne smije se primjenjivati u trudnoći osim ako liječnik ne procijeni kako potencijalna korist liječenja nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Općenito, diuretici se ne preporučuju za liječenje edema i hipertenzije u trudnoći jer narušavaju placentalnu perfuziju i time intrauterini rast.

Ako je tijekom trudnoće, neophodna primjena furosemida radi liječenja srčane insuficijencije ili insuficijencije bubrega, potrebno ga je primijeniti samo kraće vrijeme uz pažljivo praćenje vrijednosti elektrolita, hematokrita, kao i razvoj ploda.

Furosemid može istisnuti bilirubin iz veze s albuminom i povećati rizik od pojave kernikterusa kod hiperbilirubinemije.

Furosemid prolazi placentarnu pregradu i u krvi pupkovine može postići 100 % koncentraciju seruma majke. Do sada nisu prijavljene malformacije u ljudi, koje se mogu povezati s izloženošću furosemidu. Ipak, nema dovoljno iskustva da bi se omogućilo zaključivanje procijene štetnog učinaka furosemida na embrio/fetus. U maternici, furosemid može stimulirati stvaranje fetalne mokraće i izazvati povećanu diurezu kod fetusa. Urolitijaza je primijećena nakon liječenja prijevremeno rođene djece. U nedonoščadi moguć je razvoj nefrokalcinoze/nefrolitijaze te potrebno je nadzirati funkciju bubrega i napraviti ultrasonografiju bubrega; u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom, primjena furosemida tijekom prvih tjedana života može povećati rizik nastanka perzistentnog *ductus arteriosus Botalli-a*

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju furosemida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, treba voditi računa o mogućim nuspojavama koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, naročito na početku liječenja, kod povećanja doze ili pri istodobnom uzimanju alkohola, poput smanjenje mentalne budnosti.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su moguće povezane s primjenom lijeka navedene su u tablici unutar svakog organskog sustava prema odgovarajućim kategorijama učestalosti: vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10), manje često (>1/1000, <1/100), rijetko (>1/10.000, <1/1000), vrlo rijetko (<1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: hemokonzracija

Manje često: trombocitopenija

Rijetko: eozinofilija, leukopenija

Vrlo rijetko: hemolitička anemija, aplastična anemija, agranulocitoza

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: preosjetljivost (vidjeti i *Poremećaje kože i potkožnog tkiva*)

Rijetko: teške anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, kao što je anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: poremećaji elektrolita* (uključujući i simptomatske manifestacije), dehidriranost i

<p>hipovolemija (posebno u starijih bolesnika) te povećane vrijednosti triglicerida. Često: hiponatrijemija** i hipokloremija (posebno pri dijetama sa smanjenim unosom soli), hipokalijemija* (posebno pri istodobnom smanjenju unosa kalija i/ili povećanom gubitku kalija, npr. povraćanjem ili kroničnim proljevom); povećane vrijednosti kolesterola i urične kiseline u krvi te epizode gihta. Manje često: smanjena tolerancija na glukozu i hiperglikemija*** Nepoznata učestalost: hipokalcijemija**, hipomagnezijemija**, metabolička alkalozna, Pseudo-Bartterov sindrom (u kombinaciji sa zlouporabom i /ili dugotrajnim liječenjem furosemidom)</p>
<p>Poremećaji živčanog sustava Često: hepatička encefalopatija u bolesnika s jetrenom insuficijencijom (vidjeti dio 4.3). Manje često: glavobolja, omaglica, pospanost Rijetko: parestezije Nepoznato: omaglica, nesvjestica i gubitak svijesti (uzrokovani simptomatskom hipotenzijom)</p>
<p>Poremećaji oka Manje često: smetnje vida</p>
<p>Poremećaji uha i labirinta Manje često: gluhoća (ponekad ireverzibilna) Rijetko: tinitus, poremećaji sluha, uglavnom reverzibilni, poglavito u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili hipoproteinemijom (tzv. nefrotski sindrom) i/ili bolesnika koji primaju intravensku injekciju prevelikom brzinom</p>
<p>Srčani poremećaji Nepoznato: smetnje srčanog ritma, kardiovaskularni poremećaji</p>
<p>Krvožilni poremećaji Često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija Rijetko: vaskulitis Nepoznato: tromboza (kao posljedica hemokoncentracije), cirkulacijski kolaps</p>
<p>Poremećaji probavnog sustava Manje često: mučnina Rijetko: povraćanje, proljev Vrlo rijetko: akutni pankreatitis</p>
<p>Poremećaji jetre i žuči Vrlo rijetko: intrahepatična kolestaza</p>
<p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva Manje često: pruritus, urtikarija, osip, bulozni dermatitis, erythema multiforme, pemfigoid (parapemfigus), ekfolijativni dermatitis, purpura, fotosenzibilnost Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), osip uzrokovan lijekom sa sustavnim simptomima i eozinofilijom (DRESS)</p>
<p>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Manje često: mišićni spazam, mišićna slabost Nepoznato: eritemski sustavni lupus, prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, često u kombinaciji s teškom hipokalemijom (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Često: povećani volumen mokraće Rijetko: tubularno-intersticijski nefritis Nepoznato: simptomi poremećaja mokrenja ili pogoršanje istih (npr. hipertrofija prostate, hidronefroza, uterostenozna) (vidjeti dio 4.4.), nefrokalciinoza i/ili nefrolitijaza u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4.) i zatajivanje bubrega (vidjeti dio 4.5.).</p>
<p>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Rijetko: pireksija</p>
<p>Pretrage Često: povišenje vrijednosti dušika u krvi (BUN) ili serumskog kreatinina, povećane razine natrija, klorida ili ureje u mokraći Vrlo rijetko: povišene razine transaminaza</p>

Nasljedni, obiteljski i genetski poremećaji

Nepoznato: povećani rizik od otvorenog arterijskog duktusa (PDA) kad se nedonošćad liječi furosemidom u prvim tjednima života

* Kao posljedica poremećaja elektrolita mogu nastupiti psihijatrijski poremećaji poput konfuzije i apatije. Također, žeđ, letargija, ošamućenost i slabost mogu biti simptomi disbalansa elektrolita. Mogući razvoj poremećaja elektrolita je pod utjecajem temeljnih poremećaja (npr. ciroze jetre, insuficijencije srca), istodobne primjene lijekova i prehrane.

** Simptomi nedostatka natrija obuhvaćaju apatiju, grčeve u listovima, gubitak apetita, slabost, pospanost, povraćanje i konfuziju.

Hipokalijemija se može manifestirati neuromišićnim znacima (slabost mišića, parestezija, pareza), crijevnim znacima (povraćanje, zatvor, meteorizam), bubrežnim znacima (poliurija, polidipsija) i srčanim znacima (poremećaji stvaranja impulsa i provođenja). Teški gubitak kalija može za ishod imati paralitički ileus, poremećaje svijesti, pa čak i komu.

Hipokalcijemija može u rijetkim slučajevima izazvati tetaniju.

Tetanija ili razvoj srčane aritmije primijećeni su u rijetkim slučajevima kao posljedica hipomagnezijemije.

*** U bolesnika s manifestnom šećernom bolesti to može dovesti do pogoršanja stanja metabolizma.

Prikriveni dijabetes melitus može se manifestirati (vidjeti dio 4.4.).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Klinička slika akutnog ili kroničnog predoziranja primarno ovisi o opsegu i posljedicama poremećaja ravnoteže elektrolita i gubitka tekućine, npr. hipovolemija, dehidracija, hemokoncentracija, srčana aritmija zbog prejake diureze. Simptomi ovih poremećaja uključuju tešku hipotenziju (koja može progredirati do šoka), akutnu insuficijenciju bubrega, trombozu, delirij, kljenut, apatiju i konfuziju. U rijetkim slučajevima zabilježen je anafilaktički šok (simptomi: znojenje, mučnina, cijanoza, značajan pad krvnog tlaka, poremećaji svijesti ili čak koma).

Liječenje

Liječenje stoga treba biti usmjereno na nadoknadu tekućine i korekciju poremećene ravnoteže elektrolita. Zajedno sa sprječavanjem i liječenjem ozbiljnih komplikacija koje proizlaze iz takvih poremećaja i drugih učinaka na tijelo, ove korektivne mjere mogu zahtijevati opći i specifični intenzitet liječničkog praćenja bolesnika i terapijskih postupaka.

Nije poznat specifični antidot za furosemid. Ukoliko je do gutanja tek došlo, može se pokušati ograničiti daljnja sustavna apsorpcija djelatne tvari postupcima kao što su ispiranje želuca ili onima kojima se smanjuje apsorpcija (npr. aktiviranim ugljenom). Hemodijaliza ne ubrzava eliminaciju furosemida iz organizma.

U bolesnika s narušenom funkcijom mokrenja (npr. hipertrofija prostate) treba osigurati slobodan protok mokraće jer iznenadno stvaranje mokraće može dovesti do njezina zadržavanja i do prevelikog širenja mjehura.

Hitne mjere u slučaju anafilaktičkog šoka

Kod prvih znakova anafilaktičkog šoka (npr. kožne reakcije kao što su urtikarija ili crvenilo, glavobolja, iznenadno, pojačano znojenje, mučnina, cijanoza):

- omogućiti intravenozni pristup za primjenu lijekova
- poduzeti opće mjere intenzivnog liječenja, poleći bolesnika na leđa s podignutim nogama, osigurati prohodnost dišnih putova, dati kisik
- ako je potrebno, primijeniti daljnje – možda i intenzivnije mjere liječenja (među ostalim primjenu epinefrina, nadoknadu tekućine, glukokortikoidi).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: diuretici; sulfonamidi, čisti
ATK oznaka: C03CA01

Furosemid je kemijski 4-klor-N-furfuril-5-sulfamoilantranilna kiselina. On je jedan od najpotentnijih diuretika. Djeluje duž debelog uzlaznog kraka Henleove petlje u nefronima. Uvriježeno je mišljenje da on djeluje tako što inhibira sustav zajedničkog prijenosa Na^+ , K^+ i Cl^- iona nakon što pristupi navedenom sustavu na luminalnoj strani epitelnih stanica. Resorpcija tih iona prestaje, a time i njihovo povećano izlučivanje, isto se događa s kalcijevim i magnezijevim ionima. Mehanizam diuretskog učinka zasniva se na izlučivanju elektrolita na koje se veže voda. Studija koja je uključivala mali broj dobrovoljaca otkrila je da je natrijuretski učinak furosemida uzetog oralno ili parenteralno veći u muškaraca nego u žena.

Furosemid itekako povećava izlučivanje mokraćne kiseline; međutim, nakon dugotrajne primjene, hiperuricemija se može pojaviti zbog "natjecanja" za isti transportni mehanizam u proksimalnim tubulima (uslijed smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline).

Furosemid povećava protok krvi kroz bubrege, što je važno za diurezu. Pretpostavlja se da je to posljedica utjecaja na prostaglandine, dok nesteroidni antireumatici koji inhibiraju prostaglandine smanjuju diuretski učinak furosemida.

Akutni učinci furosemida također uključuju dilataciju sustavnih vena i, kao posljedica toga, zadržavanje veće količine krvi u venskom sustavu, što naglo smanjuje tlak u plućnim kapilarama i punjenje lijevog srca (*preload*). Ovaj se učinak javlja vrlo brzo, prije diureze, što je važno u hitnim slučajevima, na primjer kod plućnog edema. Rani venodilatacijski učinak javlja se zbog oslobađanja prostaglandina; početni učinak tlaka, koji se manifestira kao povećanje periferne vaskularne rezistencije, povezan je s renin-angiotenzin sustavom.

Furosemid usporava transport glukoze u masno tkivo; što zaustavlja fosforilaciju glukoze i glikolizu u skeletnim mišićima. To očito koči nekoliko važnih enzima glikolize (piruvat kinaze, heksokinazu, fosfofruktokinazu). Negativni učinak na metabolizam glukoze je mnogo manji s furosemidom nego s tiazidnim diureticima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene apsorbira se približno 60 % od primijenjene doze furosemida.

Kod uobičajenog doziranja vršna koncentracija u plazmi iznosi od 2,3 do 25,6 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija lijeka u plazmi smanjuje se u dvije faze: poluvrijeme prve faze je 7 minuta, a druge faze od 30 do 120 minuta. Poluvrijeme druge faze je duže u bolesnika sa zastojskom insuficijencijom srca ili s insuficijencijom bubrega (teška insuficijencija: 4 do 6 h), u starijih bolesnika i u prijevremeno rođene djece.

Diureza se javlja u prvom satu, najveći učinak pojavljuje se 1 do 2 sata nakon oralne primjene; trajanje učinka je 6 do 8 sati.

Nakon intravenske primjene, početak diureze je u roku od 5 minuta; najveći učinak postiže se nakon 20 do 60 minuta; učinak nestaje 2 sata nakon primjene.

Prema nekim istraživanjima, hrana smanjuje bioraspoloživost furosemida.

Apsorpcija u kompenziranih bolesnika bolja je nego u dekompenziranih bolesnika.

Apsorpcija oralno primijenjenog furosemida može biti znatno usporena u bolesnika s cirozom jetre; u takvim slučajevima preporučuje se iv. primjena.

Distribucija

Na proteine plazme veže se 91 do 99 % furosemida. Vežanje na proteine plazme je smanjeno u bolesnika s uremijom, nefrotskim sindromom, cirozom jetre, hipoalbuminemijom, hiperbilirubinemijom i u starijih osoba.

Furosemid prelazi posteljicu i u mlijeko. Volumen raspodjele u odraslih je od 0,18 do 0,7 l/kg; povećan je u bolesnika s cirozom jetre i nefrotskim sindromom. U novorođenčadi, starih od 1 dan do 4 mjeseca, volumen raspodjele je približno 0,24 l/kg.

Biotransformacija

Furosemid se metabolizira u jetri. Njegovi glavni metaboliti su glukuronidi (acilglukuronid). Mali dio se u jetri metabolizira u 4-klor-5-sulfamoi-antranilnu kiselinu, metabolit, koji je također nađen u mokraći kod primjene lijeka u velikim dozama.

Eliminacija

Furosemid i njegovi metaboliti brzo se izlučuju putem bubrega, glomerularnom filtracijom i sekrecijom u proksimalnim tubulima. Približno 60 % furosemida izlučuje se nepromijenjeno, a 20 % u obliku glukuronida. Manje od 10 % izlučuje se putem žuči i putem crijeva.

Klirens furosemida je 2 ml/min/kg. Znatno je manji u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, u starijih bolesnika i u nedonoščadi.

Samo mala količina furosemida može se odstraniti hemodijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost furosemida je utvrđena kod miševa, štakora i pasa. Kod sve tri životinjske vrste, oralna LD₅₀ je bila veća od 1000 mg/kg, dok se iv. LD₅₀ kretala između 300 i 680 mg/kg.

Kronična toksičnost

Šestomjesečna primjena lijeka u dozi od 10 mg/kg, u pasa dovela je do razvoja kalcifikacije i pojave ožiljaka u bubrežnom parenhimu. Dugotrajna primjena furosemida u dozi od 50 mg/kg u štakora uzrokovala je degeneraciju tubula.

Teratogenost, kancerogenost i mutagenost

U ispitivanjima na miševima, štakorima i zečevima (furosemid u dozi od 25 i 50 mg/kg) uočen je povećani broj pobačaja i nerazjašnjenih slučajeva smrtnosti gravidnih ženki. Nijedna gravidna zečica nije preživjela kada je doza bila veća od 100 mg/kg. Incidencija hidronefroze fetusa se povećala.

Kancerogenost furosemida ispitivana je na miševima i štakorima. Zabilježeno je malo, ali statistički značajno povećanje incidencije karcinoma mamilarne žlijezde u ženki miševa, kojima su davane 17,5 puta veće doze od najveće humane doze (600 mg/dan).

Mutagenost furosemida ispitivana je na većem broju modela. U ispitivanjima mutagenosti na stanicama kineskog hrčka furosemid je uzrokovao oštećenja kromosoma.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
želatina
talk
natrijev škroboglikolat, vrst A
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti lijeka

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C, zaštićen od svjetlosti.
Lijek treba čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 tableta u smeđoj staklenoj bočici
30 tableta u smeđoj staklenoj bočici

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih uputa.

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-212559531

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja, 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. rujan 2020.