

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Furosemid hameln 10 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 10 mg furosemida (10 mg/ml).
Svaka 2 ml otopine sadrže 20 mg furosemida (10 mg/ml).
Svaki 4 ml otopine sadrži 40 mg furosemida (10 mg/ml).
Svaki 5 ml otopine sadrži 50 mg furosemida (10 mg/ml).
Svaki 25 ml otopine sadrži 250 mg furosemida (10 mg/ml).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži najviše 4 mg natrija po 1 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Furosemid hameln 10 mg/ml je prozirna bezbojna do blago smeđe žuta otopina, bez vidljivih čestica.
pH 8,0-9,3

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Furosemid hameln 10 mg/ml je diuretik namijenjen za uporabu kada je potrebna brza i učinkovita diureza. Intravenski oblik je prikladan za korištenje u hitnim slučajevima ili kada peroralna terapija nije moguća. Indikacije uključuju edem nastao zbog srčanih, plućnih, jetrenih ili bubrežnih bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

U početku se mogu davati doze od 20 do 50 mg intramuskularno ili intravenski. Ako su potrebne veće doze, moraju se povećavati za 20 mg i ne smije ih se davati u razmacima manjim od dva sata. Ako je potrebno dati doze veće od 50 mg, preporuča se davanje putem polagane intravenske infuzije. Preporučena maksimalna dnevna doza furosemida je 1500 mg.

Starije osobe

Preporučene doze su kao i za odrasle, ali se u starijih osoba furosemid općenito eliminira polaganije. Doziranje se mora titrirati dok se ne postigne željeni odgovor.

Pedijatrijska populacija

Parenteralna doza za djecu je između 0,5 i 1,5 mg/kg tjelesne težine dnevno sve do maksimalne ukupne dnevne doze od 20 mg.

Način primjene

Furosemid hameln 10 mg/ml se daje intravenski ili intramuskularno.

Injekciju ili infuziju intravenskog furosemida se mora davati polako, ne smije se davati brže od 4 mg po minuti. Ubolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu > 5 mg/dl) preporuča se da brzina infuzije bude manja od 2,5 mg po minuti.

Intramuskularno davanje se mora ograničiti na posebne slučajeve kada peroralna i intravenska primjena nisu mogući. Nužno je imati na umu da intramuskula injekcija nije prikladna za liječenje akutnih stanja kao što je plućni edem.

Da bi se postigla optimalna djelotvornost i onemogućila kontraregulacija, preferira se kontinuirana infuzija furosemida umjesto ponavljajućih bolus injekcija. Kada kontinuirana infuzija furosemida nije moguća za naknadno liječenje nakon jedne ili više akutne bolus doze, naknadni režim s niskim dozama koje se daju u kratkim intervalima (otprilike 4 sata) je poželjniji od režima s višim bolus dozama i dužim intervalima.

Upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Bolesnici alergični na sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu pokazati križnu preosjetljivost na furosemid. Preosjetljivost na amilorid.
- Hipovolemija, dehidriranost, anuria.
- Zatajenje bubrega s anurijom koje ne odgovara na furosemid.
- Teška hipokalijemija ili hiponatrijemija.
- Komatozna ili predkomatozna stanja povezana s jetrenom encefalopatijom.
- Zatajenje bubrega radi trovanja nefrotoksičnim ili hepatotoksičnim lijekovima.
- Zatajenje bubrega vezano za hepatičku komu.
- Oštećenje bubrežne funkcije s klirensom kreatinina ispod 30 ml/min po 1,73 m² površine tijela (vidjeti dio 4.4).
- Addisonova bolest (vidjeti dio 4.4).
- Porfirija.
- Intoksikacija digitalisom (vidjeti dio 4.5).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesniku se mora osigurati nesmetano mokrenjeće. U bolesnika s djelomičnom opstrukcijom mokrenja postoji povećani rizik za razvoj akutne retencije i mora ih se pažljivo nadzirati ili razmotriti primjenu niže doze (npr. kod hipertrofije prostate, oštećenje funkcije mikcije).

Kada je indicirano, moraju se poduzeti mjere za ispravljanje hipotenzije, hipovolemije i teških poremećaja elektrolita - naročito hipokalijemije, hiponatrijemije i acido-baznih poremećaja prije započinjanja terapije (vidjeti dio 4.3).

Potrebna je posebna pažnja i/ili smanjivanje doze

Simptomatska hipotenzija koja vodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se pojaviti u bolesnika liječenih s furosemidom, naročito u osoba starije dobi, bolesnika koji primaju druge lijekove koji mogu uzrokovati hipotenziju te u bolesnika s drugim zdravstvenim stanjima koji su rizik za hipotenziju.

Oprezno praćenje je potrebno

- U bolesnika s latentnim dijabetesom ili dijabetesom, jer furosemid može uzrokovati hiperglikemiju i povećanu potrebu za inzulinom (furosemid se mora prestati koristiti prije testa na toleranciju glukoze).
- U bolesnika s gihtom.
- U bolesnika s hepatorenalnim sindromom.
- U bolesnika s hipoproteinemijom npr. kod nefrotskog sindroma (učinak furosemida može biti oslabljen i njegova ototoksičnost potencirana). Potrebna je pažljiva titracija doze.
- U nedonoščadi. Furosemid može uzrokovati nefrokalcinozu/nefrolitijazu; mora se pratiti funkciju bubrega i učiniti ultrazvučni pregled bubrega.
- U bolesnika koji imaju poteškoće s mikcijom uključujući hipertrofiju prostate (povećan je rizik od retencije mokraće: mora se razmotriti niža doza) i djelomičnu okluziju mokraćnih putova.
- U trudnoći.
- Kod oštećenja funkcije jetre.
- Kod oštećenja funkcije bubrega.
- Kod bolesti nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.3 kontraindicirano kod Addisonove bolesti).

Važno je osigurati da brzina infuzije ne prijeđe 4 mg Furosemida u 10 mg/ml u minuti. Ako se prijeđe ta brzina mogu se pojaviti gluhoća i tinitus.

U bolesnika kod kojih postoji visoki rizik od radiokontrastne nefropatije, ne preporučuje se uporaba furosemida kao diuretika kao dio preventivnih mjera protiv nefropatije uzrokovane radiokontrastnim sredstvom.

Laboratorijsko praćenje

Serumski natrij i kalij

Nužno je biti pažljiv u bolesnika s poremećajem ravnoteže između tekućine i elektrolita. Redovno praćenje serumskog natrija, kalija i kreatinina se obično preporučuje tijekom terapije furosemidom; posebno treba pažljivo nadzirati bolesnike u kojih postoji visoki rizik od razvoja poremećaja ravnoteže elektrolita, u slučaju znatnog gubitka tekućine i kod starijih osoba. Hipovolemiju ili dehidriranost kao i svaki znatniji poremećaj elektrolita i acido-bazne ravnoteže se mora ispraviti. Za to može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu furosemida.

Mora se uzeti u obzir mogućnost pojave hipokalijemije pogotovo u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika koji su istovremeno liječeni s kortikosteroidima, u onih s neuravnoteženom prehranom i u osoba koje zlorabe laksative. Redovno praćenje kalija i ako je potrebno liječenje s dodatkom prehrani koji sadrži kalij, savjetuje se u svim slučajevima, ali je izuzetno važno kod viših doza i u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Izuzetno je važno u slučaju istodobnog liječenja s digoksinom, jer nedostatak kalija može započeti ili pogoršati simptome intoksikacije digitalisom (vidjeti dio 4.5). Tijekom dugoročne primjene savjetuje se prehrana bogata kalijem.

Česte provjere serumskog kalija potrebne su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i klirensom kreatinina ispod 60 ml/min po 1,73 m² površine tijela kao i u slučajevima gdje se furosemid uzima u kombinaciji s određenim drugim lijekovima što može dovesti do povišenih razina kalija (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8 radi podataka o poremećajima elektrolita i metabolizma).

Funkcija bubrega

Mora se često mjeriti ureja u krvi (BUN; engl. *Blood Urea Nitrogene*) tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja, a nakon toga povremeno. BUN se mora redovno mjeriti ako je potrebno dugotrajno liječenje/visoka doza furosemda. Jaka diureza može uzrokovati reverzibilno oštećenje funkcije bubrega u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom. Kod tih bolesnika je obavezno uzimati odgovarajuću količinu tekućine. Razine serumskog kreatinina i ureje obično rastu tijekom liječenja.

Glukoza

Moguć je štetni učinak na metabolizam ugljikohidrata, odnosno pogoršanje već postojeće intolerancije glukoze ili dijabetesa mellitusa. Poželjno je redovno motrenje razine glukoze u krvi.

Drugi elektroliti

U bolesnika sa zatajenjem jetre/alkoholom uzrokovanom cirozom naročito postoji rizik od hipomagnezijemije (kao i hipokalijemije). Za vrijeme dugotrajne terapije (posebno kod viših doza) mora se redovno mjeriti magnezij, kalcij, klorid, bikarbonat i mokraćnu kiselinu.

Kliničko praćenje

Redovno praćenje:

- Krvna diskrazija. Ako se to dogodi, furosemid se mora odmah prestati davati.
- Oštećenje jetre.
- Idiosinkratske reakcije.

Druge promjene laboratorijskih vrijednosti

Serumski kolesterol i trigliceridi mogu porasti ali se obično vrata na normalne vrijednosti u roku od 6 mjeseci nakon početka liječenja furosemidom.

Furosemid može povećati razine mokraćne kiseline u serumu i može pospješiti napadaj gihta u nekih bolesnika.

Istodobna uporaba s NSAID lijekovima

Istovremenu uporabu NSAID lijekova i furosemda se mora izbjegavati ako je moguće. NSAID lijekovi mogu spriječiti diuretski učinak furosemda i drugih diuretika. Uporaba NSAID lijekova i diuretika može povećati rizik od nefrotoksičnosti.

Istodobna uporaba s risperidonom

U placebom kontroliranim ispitivanjima risperidona u starijih bolesnika s demencijom, više smrtnih slučajeva primijećeno je u bolesnika liječenih s furosemidom i risperidonom (7,3%; srednja vrijednost dobi 89 godina, raspon od 75 do 97 godina) u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo s risperidonom (3,1%; srednja vrijednost dobi 84 godine, raspon od 70 do 96 godina) ili samo s furosemidom (4,1%; srednja vrijednost dobi 80 godina, raspon od 67 do 90 godina). Istodobna uporaba risperidona s drugim diureticima (uglavnom tiazidskim diureticima u niskim dozama) nije povezana sa sličnim nalazima.

Nije identificiran nikakav patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ovaj nalaz, i nema konzistentnog uzorka za smrti koje su se dogodile. Bez obzira na to, mora se postupati oprezno i prije odluke o uporabi dobro razmotriti omjer između opasnosti i dobiti ove kombinacije ili istovremenog liječenja s drugim potentnim diureticima. Nije došlo do veće učestalosti smrtnosti među bolesnicima koji su uzimali druge diuretike uz istodobno liječenje s risperidonom. Bez obzira na liječenje, dehidriranost je općenito bila faktor rizika za smrtnost i mora se stoga izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom (vidjeti dio 4.3).

Furosemid hameln 10 mg/ml sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži najviše 4 mg natrija po 1 ml otopine.

Ovaj lijek sadrži najviše 100 mg natrija po 25 ml otopine, što je jednako 5% preporučenog maksimuma od strane Svjetske zdravstvene organizacije WHO koji iznosi 2 g natrija po danu za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ototoksični i nefrotoksični učinci drugih lijekova mogli bi se pojačati ako se istodobno primjenjuje i furosemid.

Neki poremećaji elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija) mogu povećati toksičnost određenih lijekova (npr. srčanih glikozida, lijekova koji potiču sindrom produženja QT intervala kao što su amisulprid, atomoksetin, pimoqid, sotalol, sertindol) te povećati rizik od ventrikularnih aritmija.

Postoji povećani rizik od hipokalijemije ako se furosemid koristi u kombinaciji s beta-2 simpatomimetecima u velikim dozama, teofilinom, kortikosteroidima, sladom, karbenoksolonom, dužim korištenjem laksativa, reboksetinom ili amfotericinom.

Furosemid može ponekad smanjiti učinak drugih lijekova, npr. djelovanje antidijabetika ili vazopresornih amina.

Probenecid, metotreksat (vidjeti citotoksični lijekovi) i drugi lijekovi koji kao i furosemid prolaze kroz značajno tubularno izlučivanje mogu smanjiti učinak furosemida. I obratno, furosemid može smanjiti bubrežnu eliminaciju tih lijekova. U slučaju liječenja visokom dozom (posebice i furosemida i drugih lijekova) to može dovesti do povećanih razina u serumu i povećanog rizika od nuspojava radi furosemida ili drugih istodobno danih lijekova.

Srčani glikozidi:

Gubitak kalija uzrokovan diureticima koji troše kalij kao što je furosemid povećava toksični učinak digoksina i drugih glikozida digitalisa.

Antiaritmici:

Hipokalijemija uzrokovana diureticima Henleove petlje može povisiti kardiotoksičnost antiaritmika kao što su amiodaron, dizopiramid, flekainid, kinidin i sotalol, i može spriječiti učinak lidokaina, tokainida i meksiletina.

Antihipertenzivi:

Može biti potrebno prilagoditi doziranje istovremeno primjenjenih diuretika, antihipertenziva ili drugih lijekova za snižavanje tlaka, jer se mora predvidjeti jači pad tlaka ako se daju s furosemidom.

- *ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora:*

Značajan pad tlaka i pogoršanje bubrežne funkcije može se primijetiti kada se ACE inhibitori(angiotenzin-konvertirajući enzim) ili antagonisti angiotenzin II receptora dodaju terapiji furosemidom, ili ako se doza povisi. Dozu furosemida se mora smanjiti barem na tri dana, ili prestati davati lijek prije počinjanja terapije ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora, ili prije nego što se njihova doza poveća.

- *Vazodilatatori:*

Furosemid pojačava hipotenzivni učinak vazodilatatora kao što su moksisilit (timokasmin) ili hidralazin.

- *Inhibitori renina:*

Aliskiren može smanjiti koncentracije furosemida u plazmi.

- *Ksantini:*
Istodobna uporaba s teofilinom povezana je s povečanim rizikom od pojačanog hipotenzivnog učinka.

- *Nitrati:*
Hipotenzivni učinak se može pojačati ako se furosemid daje s nitratima.

- *Drugi diuretici:*
Jaka diureza je moguća kada se furosemid daje s metolazonom. Kada se furosemid daje s tiazidima dolazi do povečanog rizika od hipokalijemije.

Antidiijabetici:

Furosemid kao diuretik Henleove petlje sprječava hipoglikemički učinak antidiijabetika. Furosemid može povisiti razine metformina u krvi. U suprotnom, metformin može smanjiti koncentraciju furosemida. Rizik je povezan s češćim pojavljivanjem laktične acidoze u slučaju postojeće bubrežne insuficijencije.

Antipsihotici:

Istodobnu uporabu s pimozidom se mora izbjegavati (povećan rizik od ventrikularnih aritmija radi hipokalijemije uzrokovane furosemidom). Sličan učinak djelovanje je primijećen s amisulpridom i sertindolom. Hipotenzivni učinak je pojačan ako se furosemid uzima istodobno s fenotijazinima.

Kada se primjenjuje risperidon, treba postupati oprezno i prije odluke o uporabi dobro razmotriti omjer između opasnosti i dobiti kombinacije ili istodobnog liječenja s furosemidom ili s drugim jakim diureticima. Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza u vezi s povečanom smrtnosti u starijih bolesnika s demencijom koji istodobno primaju risperidon.

Antidepresivi:

Postoji povišen rizik od posturalne hipotenzije kada se furosemid daje s tricikličnim antidepresivima (TCA) i pojačani hipotenzivni učinak s inhibitorima monoamin-oksidge (MAOI). Istodobno uzimanje s reboksetinom može povećati opasnost od hipokalijemije.

Litij:

Zajedničko drugim diureticima, razine serumskog litija mogu se povisiti kada se furosemid daje bolesnicima stabiliziranim na ovoj terapiji, što dovodi do povećane toksičnosti litija (kadiotoksičnosti, neurotoksičnosti). Preporučuje se pažljivo nadzirati razine litija u serumu i ako je potrebno prilagoditi doze litija za vrijeme istodobne uporabe.

Nesteroidni i protuupalni lijekovi:

Određeni NSAID lijekovi (uključujući indometacin, ketorolak, acetilsalicilnu kiselinu) mogu smanjiti učinkovitost furosemida i mogu uzrokovati akutno zatajenje bubrega u slučajevima s postojećom hipovolemijom ili dehidracijom. Furosemid može povećati toksičnost salicilata (vidjeti dio 4.4).

Antibiotici:

Furosemid može potencirati nefrotoksičnost i ototoksičnost aminoglikozida i drugih ototoksičnih lijekova. S obzirom da to može dovesti do nepopravljive štete, ti lijekovi se smiju koristiti s furosemidom samo kada za to postoje jaki medicinski razlozi.

Postoji veći rizik od ototoksičnosti kada se diuretici Henleove petlje daju s vankomicinom ili polimiksinima (kolistin). Furosemid može smanjiti razine vankomicina u serumu nakon operacije srca.

Pogoršanje bubrežne funkcije (povećan rizik od nefrotoksičnosti) može se razviti u bolesnika koji se istodobno liječe furosemidom i visokom dozom određenih cefalosporina (npr. cefaloridinom).

Postoji povećan rizik od hiponatrijemije s trimetoprimom.

Citotoksični lijekovi:

Postoji rizik od ototoksičnosti ako se cisplatin i furosemid daju istodobno. Moraju se koristiti niske doze furosemida (npr. 40 mg u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom) i održavati pozitivnu ravnotežu tekućina kada se furosemid koristi za postizanje forsirane diureze tijekom liječenja cisplatinom za smanjivanje rizika dodatne nefrotoksičnosti.

Metotreksat i drugi lijekovi, koji kao i furosemid podliježu značajnom tubularnom izlučivanju, mogu smanjiti učinak furosemida. I obratno, furosemid može smanjiti bubrežnu eliminaciju metotreksata. To može dovesti do povećanih razina u serumu i povišenog rizika od nuspojava, posebice s terapijom visokim dozama metotreksata ili furosemida.

Imunomodulatori:

Istodobna uporaba ciklosporina i furosemida je povezana s povećanim rizikom od artritičnog gihta. Hipotenzivni učinak furosemida može se pojačati kada se daje s aldesleukinom.

Antihistaminici:

Hipokalijemija s povećanim rizikom od kardiotoksičnosti.

Antikonvulzivi:

Fenitoin može smanjiti učinkovitost furosemida. Istodobna primjena s karbamazepinom može povećati rizik od hiponatrijemije.

Dopaminergici:

Postoji pojačani hipotenzivni učinak kada se furosemid daje istodobno s levodopom.

Kortikosteroidi:

Istodobna uporaba kortikosteroida može dovesti do zadržavanja natrija i povećanog rizika od razvoja hipokalijemije.

Klor hidrat/Triclofos:

Bolus doze intravenoznog furosemida mogu prouzročiti navale crvenila, znojenje, tahikardiju i promjene krvnog tlaka u bolesnika koji primaju klor hidrat ili triclofos. Primjena furosemida parenteralno s klor hidratom može premjestiti hormon štitnjače sa mjesta vezivanja.

Mišićni relaksansi:

Hipotenzivni učinak furosemida može se pojačati kada se daje s baklofenom ili tizanidinom.

Neuromuskularni blokatori:

Furosemid može djelovati na odgovor agensima neuromišićne blokade (povećanjem ili smanjivanjem).

Anestetici:

Opći anestetici mogu pojačati hipotenzivni učinak furosemida.

Estrogeni:

Estrogeni mogu spriječiti diuretski učinak furosemida.

Prostaglandini:

Hipotenzivni učinak furosemida može se pojačati kada se daje s alprostadilom.

Alkohol:

Pojačan hipotenzivni učinak kada se koristiti istodobno s furosemidom.

Drugo:

Istodobna primjena s aminoglutetimidom može povećati rizik od hiponatrijemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati rada na životinjama uglavnom upućuju na to da nema opasnih učinaka furosevida tijekom trudnoće. Postoji klinički dokaz sigurnosti lijeka u trećem trimestru ljudske trudnoće, međutim furosemid prelazi placentalnu barijeru.

Ne smije ga se davati tijekom trudnoće osim ako za to ne postoje uvjerljivi medicinski razlozi. Liječenje za vrijeme trudnoće zahtjeva praćenje rasta fetusa.

Dojenje

Furosemid prelazi u mlijeko i može spriječiti izlučivanje mlijeka. Žene ne smiju dojit ako su liječene furosemidom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Furosemid hameln 10 mg/ml neznatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Smanjena pažnja, omaglica i zamućeni vid prijavljeni su naročito na početku liječenja, s promjenama doze i u kombinaciji s alkoholom. Bolesnike se mora savjetovati da ne voze i ne rade sa strojevima niti da sudjeluju u aktivnostima gdje bi takvi učinci mogli dovesti u opasnost njih same ili druge osobe.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava je definirana kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$, uključujući izolirana izvješća), nepoznato (ne može se odrediti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Manje često: trombocitopenija

Rijetko: eozinofilija, leukopenija, depresija koštane srži radi čega je potrebno prekinuti liječenje. Stoga se mora redovno nadgledati hematopoetski status.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija.

Poremećaji imunološkog sustava:

Teške anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije (npr. sa šokom) se rijetko događaju.

Učestalost alergijskih reakcija kao što su kožni osipi, fotoosjetljivost, vaskulitis, vrućica, intersticijalni nefritis ili šok je vrlo niska, ali ako se pojave, liječenje se mora prekinuti.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Ravnoteža između vode i elektrolita može biti narušena kao rezultat diureze. Furosemid uzrokuje povećano izlučivanje natrija i klorida pa stoga i vode, pa može doći do hiponatremije. Diuretičko

djelovanje furosemidu može dovesti do hipovolemije i dehidracije, posebice u starijih bolesnika. Jaki gubitak tekućine može dovesti do hemokonzentracije sa sklonosti da se razvije tromboza.

Izlučivanje drugih elektrolita je povećano i mogu se pojaviti hipokalijemija, gubitak serumskog kalcija i hipomagnezijemija. Simptomatski poremećaji elektrolita i metabolička alkalozna mogu se razviti nakon postepenog gubitka elektrolita ili akutnog jakog gubitka elektrolita tijekom terapije s višom dozom primjenjenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Od ranije prisutna metabolička alkalozna (npr. kod dekompenzirane ciroze jetre) može se pogoršati uz liječenje furosemidom.

Znakovi upozorenja da je došlo do poremećaja elektrolita ovise o tome o kojem se poremećaju radi.

Nedostatak natrija se može pokazati kao: konfuzija, grčevi u mišićima, slabost mišića, gubitak apetita, omaglica, omamljenost i povraćanje.

Nedostatak kalija se može pokazati kao: slabost mišića, paraliza, gastrointestinalni simptomi (povraćanje, konstipacija i meteorizam), bubrežni simptomi (poliurija) ili srčani simptomi. Jaki gubitak kalija može dovesti do paralitičkog ileusa ili konfuzije, što može završiti komom.

Nedostatak magnezija i kalcija rijetko rezultiraju tetanijom ili poremećajima srčanog ritma.

Može se pojaviti i metabolička acidoza. Rizik od tog poremećaja raste s višim dozama i na njega utječu podležeci poremećaji (npr. ciroza jetre, srčano zatajenje), istodobno primjenjivani lijekovi (vidjeti dio 4.5) i prehrana.

Serumski kolesterol (smanjivanje serumskog HDL kolesterola, rast serumskog LDL kolesterola) te razine triglicerida mogu porasti tijekom liječenja furosemidom. Tijekom dugoročne terapije, obično će se vratiti na normalne vrijednosti unutar šest mjeseci.

Kao i s drugim diureticima, liječenje furosemidom može dovesti do prolaznog povećanja razina kreatinina i ureje u krvi. Furosemid može povećati razinu mokraćne kiseline i ubrzati giht.

Endokrini poremećaji

Furosemid može izazvati hiperglikemiju i glikozuriju, ali manje nego tiazidski diuretici. Uz furosemid može se smanjiti tolerancija glukoze. U bolesnika koji imaju diabetes mellitus, to može dovesti do pogoršanja kontrole; latentni diabetes mellitus se može manifestirati, a potrebe za inzulinom u dijabetičara se mogu povećati (vidjeti dio 4.4).

Psihijatrijski / Poremećaji živčanog sustava:

Rijetko: može doći do parestezije i hiperosmolarne kome.

Nepoznato: omaglica, nesvjestica, gubitak svijesti (uzrokovani simptomatskom hipotenzijom).

Simptomi hipotenzije mogu uključiti omaglicu, ošamućenost, osjećaj pritiska u glavi, glavobolju, omamljenost, oštećenje koncentracije i usporene reakcije. Glavobolja, letargija ili konfuzija mogu biti znaci upozorenja poremećenosti elektrolita.

Poremećaji oka:

Manje često: poremećaji vida, zamagljeni vid.

Poremećaji uha i labirinta:

Poremećaji sluha, uključujući gluhoću i tinitus, mogu se pojaviti u rijetkim slučajevima, naročito u bolesnika sa zatajenjem bubrega, hipoproteinemijom (npr. nefrotski sindrom) i/ili kad se prebrzo daje intravenski furosemid. Iako su simptomi obično prolazni, gluhoća (nekad nepovratna) (rijetko) može se dogoditi, naročito u bolesnika liječenih s drugim ototoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5).

Srčani poremećaji:

Poremećaji srčanog ritma (manje često) mogu biti posljedica neravnoteže elektrolita.

Ako se furosemid primjenjuje u nedonoščadi tijekom prvih tjedana života, može povećati rizik od perzistirajućeg ductusa arteriosusa.

Krvožilni poremećaji:

Hipotenzija i ortostatska hipotenzija se mogu pojaviti, naročito u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju tlak.

Alergijski vaskulitis je vrlo rijetko bio prijavljen.

Gastrointestinalni poremećaji:

Mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, suha usta, žeđ, poremećaji rada crijeva, su rijetki ali obično nisu dovoljno jaki da bi zbog njih trebalo prekinuti liječenje.

Poremećaji jetre i žuči:

U bolesnika s hepatocelularnom insuficijencijom može se razviti jetrena encefalopatija (vidjeti dio 4.3)

U izoliranim slučajevima, može se razviti intrahepatična kolestaza, povećanje jetrenih transaminaza ili akutni pankreatitis (rijetko).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje često: fotoosjetljivost

Rijetko: mogu se povremeno pojaviti reakcije kože i sluznice, npr. pruritus, urtikarija, drugi osipi ili bulozne rane, preosjetljivost na svjetlo, eritema multiforme, bulozni pemfigoid, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), ekfolijativni dermatitis, purpura, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Serumske razine kalcija mogu se smanjiti, a grčevi u mišićima ili slabost mišića može ukazivati na poremećaj elektrolita. U vrlo rijetkim slučajevima, primijećena je tetanija.

Poremećaji bubrega i mokraćnih putova:

Liječenje furosemidom može dovesti do prolaznog povećanja razina kreatinina i ureje u krvi (manje često). Može doći do zatajenja bubrega (rijetko) kao posljedica gubitka tekućine i elektrolita, posebice za vrijeme istodobnog liječenja s NSAID lijekovima ili nefrotoksičnim lijekovima.

Povećana proizvodnja urina, može izazvati ili pogoršati pritužbe kod bolesnika s opstrukcijom mokraćnih putova. Može se dogoditi akutna retencija urina s mogućim sekundarnim komplikacijama na primjer u bolesnika s poremećajima pražnjenja mjehura, hiperplazijom prostate ili suženjem uretre (vidjeti dio 4.4).

Nefrokalcinoza/nefrolitijaza su prijavljene u nedonoščadi i u odraslih, uglavnom nakon dugotrajne terapije.

Bilo je rijetkih izvješća o intersticijskom nefritisu.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Manje često: astenija

Rijetko: malaksalost, vrućica.

Nakon intramuskularnih injekcija može se pojaviti lokalna reakcija kao što je bol.

Stanja vezana za trudnoću, puerperium i perinatalnu fazu:

U nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa, primjena furosemida tijekom prvih tjedana života, može povećati rizik od perzistirajućeg ductusa arteriosusa.

U nedonoščadi, furosemid može ubrzati nefrokalcinozu/bubrežne kamence.

Rijetke komplikacije mogu uključiti manje psihijatrijske poremećaje.

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

Hipovolemija, dehidracija, hemokoncentracija, hiponatrijemija i hipokalijemija se mogu pojaviti nakon predoziranja furosemidom.

Jako hipotenzija, koja se pogoršava u stanje šoka, srčane aritmije, akutno zatajenje bubrega, tromboza, delirij, flacidna paraliza, apatija i konfuzija mogu se pojaviti kao rezultat gubitka elektrolita i tekućine.

Visoke doze mogu uzrokovati prolaznu gluhoću i mogu ubrzati giht (poremećeno izlučivanje mokraćne kiseline).

Zbrinjavanje

Nije poznat specifični protulijek za furosemid. Furosemid se mora prekinuti ili smanjiti dozu. Liječenje mora biti potpuno i s ciljem zamijene tekućine, ispravljanja poremećaja elektrolita i održavanja tlaka.

Uz prevenciju i liječenje ozbiljnih komplikacija do kojih je došlo radi tih poremećaja i drugih učinaka na tijelo, ova korektivna akcija može zahtijevati opći i specifični intenzivni medicinski nadzor i terapijske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Diuretici; dulfonamidi, obični, ATC kod: C03CA01

Mehanizam djelovanja

Furosemid je potentni diuretik. To je derivat antranilne kiseline i kemijski je 4-kloro-Nfurfuryl-5sulfa-moilantranilna kiselina. Furosemid sprječava ponovnu apsorpciju natrija i klorida u Henleovu petlju kao i u proksimalne i distalne tubule; njegovo djelovanje je nezavisno od inhibitorskog djelovanja ugljikove anhidraze. Furosemid pojačava izlučivanje kalija, kalcija i magnezija u mokraći. Hiperuricemija se može pojaviti i smatra se da je rezultat kompetitivne inhibicije izlučivanja urata u proksimalne tubule.

Farmakodinamički učinci

Furosemid ima strmu liniju odgovora na dozu i dizajniran je kao visoko-ciljni diuretik. Nakon intravenozne primjene, diureza nastupa u roku od 5 minuta a trajanje diuretskog učinka je otprilike dva sata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Furosemid se jako veže za proteine plazme i uglavnom se izlučuje u urinu, uglavnom nepromijenjen.

Biotransformacija

Glavni proizvod biotransformacije je furosemid glukuronid.

Eliminacija

Znatno se više furosemida izlučuje u mokraći nakon intravenske injekcije nego nakon tablete. Furosemid ima dvofazni poluvijek u plazmi s terminalnom fazom eliminacije od otprilike 1,5 sati. Iako se uglavnom izlučuje putem mokraće, različite količine se također izlučuju putem žuči, a eliminacija koja ne ide kroz bubrege može biti znatno povećana kod zatajenja bubrega.

Oštećenje jetre/bubrega:

Ako je prisutna bolest jetre, izlučivanje putem žuči je smanjeno za 50%. Oštećenje bubrega ima mali učinak na brzinu eliminacije furosemida, ali manje od 20% rezidualne bubrežne funkcije povećava vrijeme eliminacije.

Starije osobe:

U starijih osoba kod kojih postoji neka vrsta oštećenja bubrega, eliminacija furosemida je odgođena

Novorođenčad:

Produženi diuretski učinak je primijećen u novorođenčadi, moguće radi nezrele tubularne funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih informacija osim onih koje su uključene u Sažetak opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Furosemid se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki npr. furosemid proizvodi talog ako se miješa s dobutaminom, diazepamom, doksorubicinom, droperidolom, gentamicinom, glukozom, manitolom, metoklopramidom, kalijevim kloridom, tetraciklinom, vinkristinom i vitaminima.

Ne smije se davati za vrijeme infuzije s adrenalinom, izoprenalinom, lidokainom ili petidinom.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s onima koji su navedeni u 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene ampule: 3 godine.

Otvorene ampule: Ovaj proizvod se mora primijeniti odmah nakon otvaranja spremnika.

Pripremljena otopina za infuziju:

Kemijska i fizikalna stabilnost pri korištenju dokazana je u otopini glukoze 50 mg/ml (5%), otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) i Ringerovoj otopini tijekom 72 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme u uporabi i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne smiju biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Furosemid hameln 10 mg/ml dostupan je u ampulama boje jantara od 2 ml, 5 ml i 25 ml tip I, s jednom točkom loma, koje sadrže 2 ml, 4 ml, 5 ml ili 25 ml otopine za injekcije.

Na raspolaganju su sljedeća pakiranja za Furosemid hameln 10 mg/ml:

5 ili 10 ampula u kutiji s 2 ml otopine

5 ili 10 ampula u kutiji s 4 ml otopine

5 ili 10 ampula u kutiji s 5 ml otopine

5 ili 10 ampula u kutiji s 25 ml otopine

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Furosemid hameln 10 mg/ml se može razrijediti s 50 mg/ml (5%) glukoze, 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida ili Ringerovom otopinom.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se mora zbrinuti sukladno s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

317 87 Hameln

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-711394667

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2018.

Datum obnove odobrenja: 17. veljače 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.03.2024.