

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Furosemide Norameda, 10 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr (mL) roztworu zawiera 10 mg furosemidu.

Każde 2 mL sterylnego roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawierają 20 mg furosemidu.

Każde 5 mL sterylnego roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 50 mg furosemidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę (40 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór, zasadniczo wolny od widocznych cząstek. pH roztworu wynosi 8,00 do 9,30.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Konieczność szybkiej diurezy w stanach nagłych lub jeśli niemożliwe jest podawanie doustne.

Produkt leczniczy Furosemide Norameda stosuje się w przypadku:

- obrzęku spowodowanego przez choroby serca lub wątroby,
- obrzęku spowodowanego przez choroby nerek (w przypadku zespołu nerczycowego niezbędne jest leczenie choroby podstawowej),
- obrzęku płuc (np. w przypadku ostrej niewydolności serca).

Furosemid jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat

Zalecana dawka początkowa dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wynosi 20 mg do 40 mg, jeśli nie ma konieczności zastosowania mniejszej dawki (patrz poniżej). Dawkę należy podawać dożylnie (bądź w wyjątkowych przypadkach domięśniowo). Maksymalna dawka jest zależna od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Jeżeli wymagane jest zastosowanie większej dawki, należy ją zwiększać jednorazowo o 20 mg i nie podawać częściej niż co dwie godziny.

U dorosłych, maksymalna zalecana dawka dobową furosemidu wynosi 1500 mg.

Zmniejszenie masy ciała spowodowane nasiloną diurezą nie powinno być większe niż 1 kg/dobę.

Populacja pediatryczna

Dożylne podanie furosemidu dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 15 lat zalecane jest tylko w wyjątkowych przypadkach.

Dawkę należy dostosować na podstawie masy ciała, a zalecana dawka wynosi od 0,5 do 1 mg/kg masy ciała na dobę, maksymalnie do całkowitej dawki dobowej 20 mg.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu >5 mg/dl) nie zaleca się stosowania infuzji o szybkości większej niż 2,5 mg na minutę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę, zwiększana stopniowo, aż do uzyskania pożądanej reakcji.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

U dorosłych dawka jest ustalona następująco:

- Obrzęk związany z przewlekłą i ostrą zastoinową niewydolnością serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg do 40 mg na dobę. W razie konieczności, dawkę można dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Dawka dobową powinna być podana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca, a w postaci bolusa w ostrej zastoinowej niewydolności serca.

- Obrzęk związany z chorobami nerek

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg do 40 mg na dobę. W razie konieczności, dawkę można dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Całkowitą dawkę dobową można podać w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych.

Jeżeli zastosowanie takiej dawki nie powoduje pożądanego zwiększenia wydalania płynów, wówczas należy podać furosemid w ciągłej infuzji dożylniej, o początkowej szybkości 50 mg do 100 mg na godzinę.

Przed zastosowaniem furosemidu należy skorygować hipowolemię, niedociśnienie oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej.

U pacjentów poddawanych dializoterapii, zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 250 mg do 1500 mg na dobę.

Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, u pacjentów z zespołem nerczycowym dawkę produktu leczniczego należy dostosować ostrożnie.

- Obrzęk związany z chorobami wątroby

Jeżeli bezwzględnie konieczne jest dożylnie podawanie produktu leczniczego, dawka początkowa powinna wynosić od 20 mg do 40 mg. W razie konieczności dawkę można dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Całkowita dawka dobową może być podana w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych.

Furosemid może być stosowany w skojarzeniu z antagonistami aldosteronu w przypadkach, w których te produkty lecznicze są nieskuteczne w monoterapii. Aby uniknąć objawów niepożądanych, takich jak objawy ortostatyczne, zaburzenia równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej lub encefalopatia wątrobowa, należy ostrożnie dostosować dawkę w celu uzyskania stopniowej utraty płynów. Zastosowana dawka może powodować u dorosłych zmniejszenie masy ciała wynoszące około 0,5 kg na dobę.

- Obrzęk płuc (w ostrej niewydolności serca)

Dawka początkowa furosemidu podawana dożylnie wynosi 40 mg. Jeżeli wymaga tego stan pacjenta, po 30-60 minutach można podać następną dawkę 20 mg do 40 mg furosemidu we wstrzyknięciu.

Furosemid należy stosować jako uzupełnienie innego postępowania leczniczego.

Sposób podawania

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

Pozajelitowe podanie furosemidu jest wskazane w przypadku, gdy podanie doustne jest niemożliwe lub nieskuteczne (np. w przypadku zmniejszonego wchłaniania jelitowego), lub gdy wymagane jest szybkie działanie. Aby osiągnąć optymalną skuteczność i zapobiec reakcjom wyrównawczym, na ogół preferowana jest ciągła infuzja furosemidu, zamiast wielokrotnego podawania we wstrzyknięciu (bolus).

Jeśli ciągła infuzja furosemidu jest niemożliwa podczas kontynuacji leczenia, po podaniu jednego lub kilku wstrzyknięć (bolusów), preferowane jest podawanie małych dawek w krótkich odstępach czasu (ok. 4 godzin) niż podawanie dużych dawek w bolusie w dłuższych odstępach czasu.

Furosemid należy podawać dożylnie w powolnym wstrzyknięciu lub infuzji. Nie należy przekraczać szybkości 4 mg na minutę i nie wolno podawać furosemidu z innymi lekami w jednej strzykawce.

Ogólnie, furosemid należy podawać dożylnie. Podawanie domięśniowe powinno być ograniczone do wyjątkowych przypadków, w których niemożliwe jest podanie doustne lub dożylnie. Należy pamiętać, że wstrzyknięcie domięśniowe nie jest odpowiednie w leczeniu ostrych zaburzeń, takich jak obrzęk płuc.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na furosemid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z bezmoczem lub niewydolnością nerek z bezmoczem, nie reagujący na furosemid.
- Niewydolność nerek w wyniku zatrucia środkami nefrotoksycznymi lub hepatotoksycznymi.
- Niewydolność nerek związana ze śpiączką wątrobową.
- Pacjenci z ciężką hipokaliemią lub ciężką hiponatremią.
- Pacjenci z hipowolemią (z towarzyszącym niedociśnieniem lub bez) lub pacjenci odwodnieni.
- Pacjenci w stanie przedśpiączkowym i śpiączce związanej z encefalopatią wątrobową.
- Pacjenci z nadwrażliwością na sulfonamidy (np. pochodne sulfonylomocznika lub antybiotyki z grupy sulfonamidów) mogą wykazywać reakcję krzyżową na furosemid.
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy uważnie monitorować stan pacjenta w następujących przypadkach:

- Pacjenci z częściowym zwężeniem drogi odpływu moczu (np. pacjenci z przerostem gruczołu krokowego, wodonerczem lub zwężeniem moczowodu). Należy monitorować ilość wydalanego moczu.
- Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym lub ze zwiększonym ryzykiem w przypadku przedłużonego obniżenia ciśnienia tętniczego (pacjenci ze zwężeniem tętnic wieńcowych lub zwężeniem tętnic mózgu).
- Pacjenci z jawną lub utajoną cukrzycą, lub zaburzeniami glikemii (konieczne jest regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi).
- Pacjenci z dną moczaniową i hiperurykemią (należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi).
- Pacjenci z chorobami wątroby lub z zespołem wątrobowo-nerkowym (zaburzenia czynności nerek związane z ciężką chorobą wątroby).
- Hipoproteinemia (związana z zespołem nerczycowym; działanie furosemidu może być osłabione, a nasiloną jego ototoksyczność).
- Jednoczesne podawanie z solami litu (wymagane jest monitorowanie stężenia litu, patrz punkt 4.5).
- Ostra porfiria (podawanie diuretyków w ostrej porfirii uznaje się za niebezpieczne; należy zachować ostrożność).
- Zbyt intensywna diureza może spowodować niedociśnienie ortostatyczne lub ostre objawy związane z niedociśnieniem.
- W przypadku, gdy jest to wskazane, należy skorygować niedociśnienie i hipowolemię przed rozpoczęciem leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki w następujących przypadkach:

- Zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hiponatremia).
- Zaburzenia gospodarki wodnej, odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej, powodujące zapaść sercowo-naczyniową i możliwość wystąpienia zakrzepicy i zatorowości, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, stosujących duże dawki produktu leczniczego.
- Ototoksyczność (jeżeli produkt leczniczy podawany jest z szybkością większą niż 4 mg/mL) - jednoczesne podawanie z innymi produktami ototoksycznymi może zwiększyć ryzyko jej wystąpienia, patrz punkt 4.5).
- Podawanie dużych dawek.
- Podawanie w postępującej i ciężkiej chorobie nerek.
- Podawanie z sorbitolem. Jednoczesne podawanie obu substancji może powodować zwiększone odwodnienie (sorbitol może spowodować dodatkową utratę płynów, wywołując biegunkę).
- Podawanie w toczniu rumieniowatym.

- Podawanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QT.

Należy zachować ostrożność u pacjentów podatnych na wystąpienie niedoboru elektrolitów. Podczas leczenia furosemidem, zaleca się monitorowanie stężenia sodu, potasu i kreatyniny w osoczu. Szczególna ostrożność zalecana jest w przypadku pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrolitowych lub w przypadku znaczącej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów lub biegunki).

Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie oraz inne znaczące zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub równowagi kwasowo-zasadowej. Może to wymagać czasowego przerwania stosowania furosemidu.

U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia nefropatii pokontrastowej nie zaleca się stosowania furosemidu w celu uzyskania diurezy, w ramach środków zapobiegawczych przed rozwojem nefropatii pokontrastowej.

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem

W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących rysperydonu, z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, obserwowano większą śmiertelność u pacjentów leczonych furosemidem i rysperydonem (7,3%; średni wiek 89 lat, zakres 75-97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%, średni wiek 84 lata, zakres 70-96 lat) lub samym furosemidem (4,1%; średni wiek 80 lat, zakres 67-90 lat). Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi wynikami. Nie zidentyfikowano mechanizmu patofizjologicznego tego zjawiska, a także nie zaobserwowano jednoznacznej przyczyny zgonu. Niemniej jednak, należy zachować ostrożność i rozważyć ryzyko oraz korzyści wynikające z takiego leczenia skojarzonego lub jednoczesnego stosowania z innymi silnymi lekami moczopędnymi, przed podjęciem decyzji o leczeniu. Nie obserwowano zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne podczas jednoczesnego leczenia rysperydonem. Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem ryzyka zgonu było odwodnienie i dlatego należy go unikać u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (patrz punkt 4.3).

Nadwrażliwość na światło

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli będzie konieczne ponowne zastosowanie leku, zaleca się ochronę miejsc narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Populacja pediatryczna

U wcześniaków należy monitorować czynność nerek oraz przeprowadzać badania ultrasonograficzne nerek, z powodu możliwości wystąpienia wapnicy nerek/kamicy nerkowej. U wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania, leczenie moczopędne z zastosowaniem furosemidu w pierwszych tygodniach życia może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego Botala.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 40 mg, czyli zasadniczo jest "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane leczenie skojarzone

Lit:

Furosemid może zmniejszać wydalanie litu, co prowadzi do nasilenia działania kardiotoksycznego i toksyczności litu. W związku z tym nie zaleca się takiego skojarzenia (patrz punkt 4.4). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest niezbędne, należy starannie monitorować stężenie litu i dostosować dawkę litu.

Leki ototoksyczne (np. aminoglikozydy, cisplatyna):

Furosemid może nasilać działanie ototoksyczne niektórych leków, na przykład cisplatyny lub antybiotyków aminoglikozydowych, takich jak kanamycyna, gentamycyna i tobramycyna, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ może to doprowadzić do nieodwracalnego

uszkodzenia, leki te można stosować z furosemidem tylko w przypadku jednoznacznych wskazań medycznych.

Chloralu wodzian:

W pojedynczych przypadkach, dożylnie podawanie furosemidu w okresie 24 godzin poprzedzających podanie chloralu wodzianu może spowodować nagle zaczerwienienie twarzy, nadmierne pocenie się, niepokój, nudności, zwiększenie ciśnienia tętniczego i tachykardię. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania furosemidu i chloralu wodzianu.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Karbamazepina i aminoglutetymid:

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny lub aminoglutetymidu może zwiększać ryzyko wystąpienia hiponatremii.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Działanie niektórych innych leków przeciwnadciśnieniowych (leków moczopędnych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze) może być nasilone podczas jednoczesnego podawania furosemidu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II:

Działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania furosemidu. Obserwowano znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego ze wstrząsem w skrajnych przypadkach oraz pogorszenie czynności nerek (w pojedynczych przypadkach ostra niewydolność nerek) podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami ACE, jeśli inhibitor ACE był podawany po raz pierwszy lub po raz pierwszy w dużej dawce (niedociśnienie pierwszej dawki). Jeśli to możliwe, leczenie furosemidem należy tymczasowo przerwać (lub przynajmniej zmniejszyć dawkę) na trzy dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II albo przed zwiększeniem dawki inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II. U pacjentów przyjmujących leki moczopędne może występować wyraźne niedociśnienie i pogorszenie czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą również wystąpić podczas pierwszego jednoczesnego podania lub pierwszego podania dużej dawki inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II.

Tiazydy:

Interakcja między furosemidem i tiazydami powoduje synergiczny wpływ na diurezę.

Leki przeciwcukrzycowe:

Może wystąpić pogorszenie tolerancji glukozy, ponieważ furosemid może osłabiać działanie tych leków.

Metformina:

Furosemid może zwiększać stężenie metforminy we krwi. Przeciwnie, metformina może zmniejszać stężenie furosemidu. Ryzyko jest związane ze zwiększoną częstością występowania kwasicy mleczanowej w przypadku czynnościowej niewydolności nerek.

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT:

Zmniejszenie stężenia potasu może zwiększać toksyczność glikozydów naparstnicy. Z tego powodu należy monitorować stężenie potasu.

Niektóre zaburzenia elektrolitowe mogą zwiększać toksyczność niektórych jednocześnie podawanych leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy Ia i leki przeciwaritmiczne klasy III, takie jak amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid i chinolony). Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu oraz wykonywanie badań EKG.

Fibraty:

Stężenie furosemidu i pochodnych kwasu fibrynowego (np. klofibrat i fenofibrat) we krwi może ulegać zwiększeniu podczas jednoczesnego stosowania (w szczególności w przypadku hipalbuminemii). Należy obserwować, czy nie wystąpiło nasilenie działania/toksyczności.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i duże dawki salicylanów:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym koksyby) mogą wywołać ostrą niewydolność nerek w przypadku wcześniej istniejącej hipowolemii i osłabiać działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe. W przypadku jednoczesnego stosowania z dużymi dawkami salicylanów może wystąpić nasilenie działania toksycznego salicylanów wskutek zmniejszonego wydalania nerkowego lub zmienionej czynności nerek.

Leki nefrotoksyczne (np. polimiksyny, aminoglikozydy, cefalosporyny, organiczne związki platyny, leki immunosupresyjne, jodowe środki kontrastujące, foskarnet, pentamidyna):

Furosemid może nasilać nefrotoksyczne działanie leków wykazujących toksyczny wpływ na nerki. Nefrotoksyczne działanie cisplatyny może się nasilić, jeśli furosemid nie jest podawany w małych dawkach (np. 40 mg u pacjentów z prawidłową czynnością nerek) i w przypadku dodatniego bilansu płynowego, podczas stosowania w celu uzyskania wymuszonej diurezy w trakcie leczenia cisplatyną.

Lek ulegające znacznemu wydzieleniu kanalikowemu:

Probenecyd, metotreksat i inne leki, które podobnie jak furosemid ulegają znacznemu wydzieleniu kanalikowemu, mogą osłabiać działanie furosemidu. Odwrotnie, furosemid może zmniejszać wydalanie tych produktów leczniczych przez nerki. W przypadku leczenia dużymi dawkami (zwłaszcza zarówno furosemidu, jak i innych produktów leczniczych), może to prowadzić do zwiększenia stężenia w surowicy i zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych furosemidu lub jednocześnie stosowanego leku.

Leki blokujące receptory adrenergiczne działające obwodowo:

Działanie tych leków może ulegać nasileniu wskutek jednoczesnego podawania furosemidu.

Fenobarbital i fenytoina:

Po jednoczesnym podaniu tych leków może wystąpić osłabienie działania furosemidu.

Tubokuraryna, pochodne kuraryny i sukcylocholina:

Furosemid może nasilać działanie zwiotczające mięśnie tych leków.

Glikokortykosteroidy, karbenoksolon, środki przeczyszczające i lukrecja:

Jednoczesne stosowanie furosemidu z glikokortykosteroidami, karbenoksolonem, lukrecją w dużej ilości lub środkami przeczyszczającymi, podawanymi przez dłuższy czas może zwiększać utratę potasu. W związku ze stosowaniem glikokortykosteroidów należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia hipokaliemii, a także ryzyko jej nasilenia w przypadku nadużywania środków przeczyszczających. Ponieważ może to doprowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń słuchu, takie skojarzenie można stosować wyłącznie, jeśli istnieją bezwzględne wskazania medyczne. Należy monitorować stężenie potasu.

Sukralfat:

Jednoczesne podawanie sukralfatu i furosemidu może osłabiać natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie furosemidu. Należy uważnie obserwować pacjentów otrzymujących oba leki w celu określenia, czy osiągnięto pożądane działanie moczopędne i (lub) przeciwnadciśnieniowe furosemidu. Podanie furosemidu i sukralfatu powinny oddzielać co najmniej dwie godziny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Furosemid nasila działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Teofilina:

Działanie teofiliny i środków zwiotczających mięśnie typu kurary może ulegać nasileniu.

Aminy presyjne (np. adrenalina [epinefryna], noradrenalina [norepinefryna]):

Jednoczesne stosowanie furosemidu może osłabiać działanie amin presyjnych.

Inne interakcje

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i furosemidu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dnaowego zapalenia stawów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować furosemidu w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Furosemid przenika przez barierę łożyskową, a zatem może spowodować diurezę u płodu. Leczenie w czasie ciąży wymaga monitorowania wzrostu płodu.

Zazwyczaj nie zaleca się leczenia nadciśnienia tętniczego i obrzęków związanych z ciążą, ponieważ może to wywołać fizjologiczną hipowolemię, co powoduje zmniejszenie przepływu przez łożysko.

Jeżeli stosowanie furosemidu jest niezbędne w leczeniu niewydolności serca lub nerek u kobiet w ciąży, konieczne jest staranne monitorowanie stężenia elektrolitów, wartości hematokrytu i wzrostu płodu. Podczas leczenia furosemidem możliwe jest wypieranie bilirubiny z wiązania z albuminami, a tym samym zwiększenie ryzyka wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych w wyniku hiperbilirubinemii. Furosemid może predysponować płód do hiperkalciurii, wapnicy nerek i wtórnej nadczynności przytarczyc.

We krwi pępowinowej furosemid osiąga 100% stężenia w surowicy matki. Dotychczas nie opisywano zaburzeń rozwojowych u ludzi, które mogą być związane z narażeniem na furosemid. Jednakże doświadczenia są zbyt ograniczone, aby umożliwić jednoznaczną ocenę potencjalnego szkodliwego wpływu na zarodek/płód.

Karmienie piersią

Furosemid przenika do mleka kobiecego i może hamować laktację. Nie należy karmić piersią podczas leczenia furosemidem (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci wykazują indywidualną reakcję na furosemid.

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ulec zmniejszeniu podczas stosowania furosemidu, szczególnie na początku leczenia, w przypadku zmiany leku lub w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z następującą częstością występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tak jak w przypadku innych leków moczopędnych, mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Badania diagnostyczne

Rzadko: w czasie leczenia furosemidem może wystąpić zwiększone stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi.

Zaburzenia serca

Szczególnie w początkowym okresie leczenia oraz u pacjentów w podeszłym wieku, bardzo silna diureza może doprowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego, które jeżeli będzie nasilone, może być przyczyną objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak niedociśnienie ortostatyczne, ostre niedociśnienie, uczucie ucisku w głowie, zawroty głowy, zapaść krążeniowa, zakrzepowe zapalenie żył lub nagły zgon (po podaniu domięśniowym lub dożylnym).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: małopłytkowość, która może stać się objawowa, zwłaszcza ze zwiększoną skłonnością do występowania krwawień.

Rzadko: eozynofilia, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego; w przypadku wystąpienia powyższych objawów należy przerwać leczenie.

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.

Poważne niedobory płynów mogą doprowadzić do zagęszczenia krwi ze skłonnością do powstawania zakrzepów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, splątanie, uczucie ucisku w głowie.

Zaburzenia oka

Rzadko: nasilenie krótkowzroczności, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia z objawami hipowolemii.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu i (lub) szumy uszne spowodowane przez furosemid są rzadkie i zazwyczaj przemijające; częstość występowania jest większa po szybkim podaniu dożylnym, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt, rozstrój żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki, cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka cholestatyczna, niedokrwienie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Leki moczopędne mogą nasilać lub wywoływać objawy ostrego zatrzymania moczu (zaburzenia opróżniania pęcherza, rozrost gruczołu krokowego lub zwężenie cewki moczowej), zapalenie naczyń, cukromocz, przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi.

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, takie jak wstrząs anafilaktyczny (leczenie, patrz punkt 4.9).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, reakcje skóry i błon śluzowych (np. osutka pęcherzowa, wysypka, pokrzywka, plamica, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło).

Rzadko: zapalenie naczyń, zaostrenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: kurcze mięśni nóg, osłabienie, przewlekłe zapalenie stawów.

Zaburzenia endokrynologiczne

Leczenie furosemidem może zmniejszać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może to prowadzić do pogorszenia kontroli metabolicznej oraz ujawnienia się utajonej cukrzycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Może wystąpić hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica metaboliczna, zwłaszcza po długotrwałym leczeniu lub podczas stosowania dużych dawek. W związku z tym wskazane jest regularne oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu, sodu i wapnia).

Może wystąpić niedobór potasu, zwłaszcza w przypadku diety z małą zawartością potasu. Szczególnie w przypadku zmniejszenia podaży potasu i (lub) zwiększenia pozanerkowej utraty potasu (np. podczas wymiotów lub przewlekłej biegunki) może wystąpić hipokaliemia wskutek zwiększonej nerkowej utraty potasu.

Choroba podstawowa (np. marskość wątroby lub niewydolność serca), jednoczesne stosowanie innych leków (patrz punkt 4.5) oraz odżywianie mogą powodować skłonność do niedoboru potasu. W takich przypadkach konieczne jest odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta, a także leczenie substytucyjne.

W wyniku zwiększenia nerkowej utraty sodu może wystąpić objawowa hiponatremia, szczególnie w przypadku ograniczenia podaży sodu chlorku.

Zwiększona utrata wapnia przez nerki może prowadzić do hipokalcemii, która w rzadkich przypadkach może powodować tężyczkę.

U pacjentów ze zwiększoną nerkową utratą magnezu, w rzadkich przypadkach obserwowano występowanie tężyczki lub zaburzeń rytmu serca w następstwie hipomagnezemii.

Może zwiększyć się stężenie kwasu moczowego, prowadząc do wystąpienia napadów dny moczanej.

Podczas leczenia furosemidem może dojść do rozwoju kwasowicy metabolicznej lub do nasilenia istniejącej wcześniej kwasowicy metabolicznej (np. w niewyrównanej marskości wątroby).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka; po podaniu domięśniowym mogą wystąpić reakcje miejscowe, takie jak ból.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222, Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, email: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Obraz kliniczny w przypadku ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy przede wszystkim od stopnia i skutków utraty płynów i elektrolitów (np. hipowolemia, odwodnienie, zagęszczenie krwi, zaburzenia rytmu serca - w tym blok przedsionkowo-komorowy oraz migotanie komór) z powodu nadmiernej diurezy.

Objawy

Objawy tych zaburzeń obejmują ciężkie niedociśnienie (prowadzące do wstrząsu), ostrą niewydolność nerek, zakrzepicę, stany majaczeniowe, porażenie wiotkie, apatię i dezorientację.

Leczenie

Po wystąpieniu pierwszych objawów wstrząsu (niedociśnienie, wzmożona potliwość, nudności, sinica) należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie, obniżyć głowę pacjenta i umożliwić mu swobodne oddychanie. Postępowanie obejmuje uzupełnienie płynów i wyrównanie zaburzeń gospodarki elektrolitowej, monitorowanie czynności metabolicznych i utrzymanie oddawania moczu.

Leczenie farmakologiczne w przypadku wstrząsu anafilaktycznego: rozcieńczyć 1 mL 1:1000 roztworu adrenaliny w 10 mL i powoli wstrzyknąć 1 mL roztworu (co odpowiada 0,1 mg adrenaliny);

należy kontrolować tętno i ciśnienie krwi oraz monitorować czynność serca w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. W razie konieczności, podanie adrenaliny można powtórzyć. Następnie należy podać dożylnie glikokortykosteroid (np. 250 mg metyloprednizolonu), powtarzając wstrzyknięcie w razie potrzeby.

Populacja pediatryczna

U dzieci należy dostosować powyższe dawki na podstawie masy ciała.

Należy wyrównać hipowolemię używając dostępnych środków i zastosować sztuczną wentylację, podać tlen, a w przypadku wstrząsu anafilaktycznego zastosować leki przeciwhistaminowe.

Nie jest znane swoiste antidotum dla furosemidu. Jeśli przedawkowanie nastąpiło w trakcie leczenia pozajelitowego, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Hemodializa nie przyspiesza eliminacji furosemidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy

Kod ATC: C03 CA01

Mechanizm działania

Furosemid jest silnym środkiem moczopędnym o szybkim początku działania. Z farmakologicznego punktu widzenia, furosemid hamuje układ wspólnego transportu (wchłanianie zwrotne) następujących elektrolitów: Na^+ , K^+ i 2Cl^- , znajdujący się w błonie komórkowej ramienia wstępującego pętli Henlego. W związku z tym, skuteczność furosemidu zależy od dotarcia leku do światła kanalika nerkowego za pomocą anionowego mechanizmu transportowego. Działanie moczopędne wynika z hamowania wchłaniania zwrotnego sodu chlorku w tym segmencie pętli Henlego. W rezultacie, frakcja wydalanego sodu może zwiększyć się do 35% przesączenia kłębuszkowego sodu. Wtórnymi efektami zwiększonej eliminacji sodu są: zwiększenie wydalania moczu i zwiększenie wydalania potasu w kanaliku dystalnym. Zwiększa się również wydalanie soli wapnia i magnezu.

Działanie farmakodynamiczne

Furosemid hamuje mechanizm sprzężenia zwrotnego w płamce gęstej i powoduje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W przypadku niewydolności serca, furosemid wywołuje gwałtowne zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Ten wczesny wpływ na naczynia wydaje się zachodzić za pośrednictwem prostaglandyn, w przypadku prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina-angiotensyna i nienaruszonej syntezy prostaglandyn. Ze względu na działanie natriuretyczne, furosemid zmniejsza reaktywność naczyń na katecholaminy, która jest zwiększona u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie moczopędne furosemidu występuje w ciągu 15 minut po podaniu dożylnym. U zdrowych ochotników po podaniu furosemidu (dawki 10 mg - 100 mg) występuje zależne od dawki zwiększenie diurezy i natriurezy. Czas działania u zdrowych ochotników po dożylnym podaniu 20 mg furosemidu wynosi około 3 godzin, a po doustnym podaniu 40 mg, 3 do 6 godzin.

U osób chorych, zależność pomiędzy stężeniem kanalikowym wolnego furosemidu i furosemidu związanego (określona przez szybkość wydalania moczu), a działaniem natriuretycznym przybiera postać wykresu sigmoidalnego, z minimalną efektywną szybkością wydalania około 10 mikrogramów na minutę. W rezultacie, ciągła infuzja furosemidu jest bardziej skuteczna niż powtarzane wstrzyknięcia dożylnie (bolusy). Dawka podawana w bolusie, większa od określonej, nie powoduje istotnego zwiększenia działania produktu leczniczego. Skuteczność furosemidu zmniejsza się w przypadku zmniejszonego wydalania kanalikowego lub w przypadku wewnątrzkanalikowego wiązania z albuminami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Objętość dystrybucji furosemidu wynosi od 0,1 do 1,2 litra na kilogram masy ciała. Objętość dystrybucji może być zwiększona z powodu chorób towarzyszących. Wiązanie z białkami (głównie albuminami) jest większe niż 98%.

Eliminacja

Furosemid jest wydalany przede wszystkim w postaci niesprężonej, głównie w kanalikach proksymalnych. Po podaniu dożylnym, wydalane w ten sposób jest 60% do 70% furosemidu. Metabolit glukuronowy furosemidu stanowi 10% do 20% substancji odzyskanych z moczu. Pozostała część dawki jest wydalana z kałem, prawdopodobnie poprzez wydzielanie z żółcią. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania furosemidu w osoczu wynosi od 1 do 1,5 godziny.

Furosemid przenika do mleka kobiecego. Furosemid przenika przez barierę łożyskową, przedostając się powoli do organizmu płodu, osiągając podobne stężenia u matki, płodu i noworodka.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek, wydalanie furosemidu jest wolniejsze, a jego okres półtrwania jest wydłużony. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, średni okres półtrwania wynosi 9,7 godziny. W niektórych przypadkach niewydolności wielonarządowej, okres półtrwania może wynosić od 20 do 24 godzin.

W przypadku zespołu nerczycowego, mniejsze stężenie białek osocza prowadzi do większego stężenia niezwiązanego furosemidu. Z drugiej strony, skuteczność furosemidu jest mniejsza u tych pacjentów z powodu wewnątrzkanalikowego wiązania z albuminami oraz zmniejszonego wydalania kanalikowego. Hemodializa, dializa otrzewnowa i przewlekła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, nie przyspieszają wydalania furosemidu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, okres półtrwania furosemidu zwiększa się o 30% do 90%, głównie ze względu na większą objętość dystrybucji. Wydalanie z żółcią może ulegać zmniejszeniu (do 50%). W tej grupie pacjentów występuje duża zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Zastoinowa niewydolność serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze, pacjenci w podeszłym wieku

Wydalanie furosemidu jest wolniejsze z powodu osłabionej czynności nerek u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Wcześnieiki i noworodki

Wydalanie furosemidu może być spowolnione ze względu na niedostateczną dojrzałość nerek. U dzieci, u których występuje niedostateczna glukuronidacja, metabolizm produktu leczniczego również jest zmniejszony. U noworodków, okres półtrwania jest na ogół krótszy niż 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na rozmnażanie stwierdzono zmniejszenie liczby zróżnicowanych kłębuszków nerkowych, zaburzenia kostnienia w łopatce, kości ramieniowej i żebrach (spowodowane hipokaliemią) u płodów szczurów, jak również wodonercze u płodów myszy i królików, po podaniu dużych dawek produktu leczniczego.

Wyniki badania przeprowadzonego na myszach i jednego z trzech badań przeprowadzonych na królikach wykazały zwiększoną częstość występowania i nasilenie wodonercza (rozstrzeń miedniczki nerkowej oraz, w niektórych przypadkach, moczowodów) u płodów leczonych samic, w porównaniu do grupy kontrolnej. U wcześniaków królików otrzymujących furosemid częściej występowało krwawienie wewnątrzkomorowe niż u osobników z tego samego miotu, którym podawano fizjologiczny roztwór soli, prawdopodobnie ze względu na zmniejszone ciśnienie wewnątrzczaszkowe spowodowane podaniem furosemidu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Sodu chlorek
Kwas solny, stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu ryzyka wytrącenia się, nie należy mieszać furosemidu z silnie kwasowymi roztworami (pH mniejsze niż 5,5), takimi jak roztwory zawierające kwas askorbinowy, noradrenalinę i adrenalinę.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego: 2 lata

Po pierwszym otwarciu: Po otwarciu produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu: stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia została wykazana w okresie 48 godzin w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2 do 8°C, w warunkach ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik (zwykle nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła oranżowego typu I, zawierające 2 mL lub 5 mL roztworu.

Wielkości opakowań:

Ampułka 2 mL. Każde opakowanie zawiera 10 lub 25 ampulek.

Ampułka 5 mL. Każde opakowanie zawiera 10 lub 25 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Furosemide, 10 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji może być mieszany z obojętnymi i słabo zasadowymi roztworami o pH wynoszącym od 7 do 10, takimi jak 0,9% roztwór sodu chlorku i płyn Ringera z mleczanami w workach bez PVC.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie należy stosować roztworu z widocznymi cząstkami.

Produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego stosowania, niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Furosemide, 10 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji nie powinien być mieszany z innymi lekami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UAB Norameda
Meistrų 8a, Wilno, LT-02189, Litwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO