CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Furosemid Medreg, 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 40 mg furosemidu (*Furosemidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 105 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki o średnicy 8 mm (około), z wytłoczonymi oznaczeniami „F 40” po jednej stronie („F” i „40” oddzielone linią podziału) i gładkie po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie obrzęku pochodzenia sercowego.
Leczenie obrzęku pochodzenia wątrobowego.
Leczenie obrzęku pochodzenia nerkowego (w przypadku zespołu nerczycowego niezbędne jest leczenie pierwotnej choroby).
Nadciśnienie tętnicze.

Produkt leczniczy Furosemid Medreg jest wskazany dla dorosłych, młodzieży i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy zawsze stosować najniższą skuteczną dawkę.

U dorosłych zalecana maksymalna dzienna dawka furosemidu po podaniu doustnym wynosi 1500 mg. Zastosowanie maksymalnej dawki zależy od indywidualnej reakcji.

Dorośli
Obrzęk pochodzenia sercowego
Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Zaleca się, aby dzienną dawkę podawać w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Obrzęk pochodzenia wątrobowego

Furosemid jest stosowany jako uzupełnienie leczenia antagonistami aldosteronu w przypadkach, gdy leczenie tymi lekami nie jest wystarczające. W celu uniknięcia powikłań, takich jak niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia równowagi elektrolitowej lub kwasowo-zasadowej, dawkę należy dostosowywać ostrożnie, tak aby początkowa utrata płynów następowała stopniowo. W przypadku dorosłych oznacza to dawkę, która prowadzi do utraty około 0,5 kg masy ciała dziennie.

Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Ta dzienna dawka może być podawana w pojedynczej dawce lub w kilku dawkach podzielonych.

Obrzęk pochodzenia nerkowego
Odpowiedź natriuretyczna na furosemid zależy od wielu czynników, w tym od ciężkości niewydolności nerek i równowagi sodowej, dlatego też nie można dokładnie przewidzieć działania związanego z podaniem dawki. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dawkę należy dostosowywać ostrożnie, tak aby drenaż obrzęku następował stopniowo. W przypadku dorosłych oznacza to, że dawka może prowadzić do utraty około 2 kg masy ciała (około 280 mmol Na^+) dziennie.

Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 40 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi. Całkowita dzienna dawka może być podawana w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów dializowanych zwykle doustna dawka podtrzymująca wynosi od 250 mg do 1500 mg na dobę.

Obrzęk związany z zespołem nerczycowym
Zalecana dawka początkowa to 40 do 80 mg podawane na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od odpowiedzi. Całkowita dzienna dawka może być podawana w jednej dawce lub w kilku dawkach podzielonych.

Nadciśnienie tętnicze
Zwykła dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg na dobę. W przypadku nadciśnienia tętniczego związanego z przewlekłą niewydolnością nerek może być konieczna większa dawka. Furosemid można stosować samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież
U dzieci dawkę należy zmniejszyć w zależności od masy ciała. Zalecana dawka to 2 mg/kg do maksymalnie 6 mg/kg (maksymalnie 40 mg na dobę).

Osoby w podeszłym wieku
Początkowa dawka doustna wynosi 20 mg/dobę i jest stopniowo zwiększana aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.

Sposób podawania

Tabletki należy połknąć w całości, popijając płynem, na czczo.
Czas trwania leczenia uzależniony jest od wskazania terapeutycznego i jest ustalany przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Pacjenci uczuleni na sulfonamidy (np. antybiotyki sulfonamidowe lub pochodne sulfonylomocznika) mogą wykazywać krzyżową wrażliwość na furosemid.
- Hipowolemia lub odwodnienie

- Niewydolność nerek z bezmoczem, która nie reaguje na leczenie furosemidem
- Ciężka hipokaliemia (patrz punkt 4.8)
- Ciężka hiponatremia
- Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy związany z encefalopatią wątrobową
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zapewnić odpływ moczu. W przypadku pacjentów z częściową niedrożnością – zaburzeniami przepływu moczu (np. u pacjentów ze zmianami opróżniania pęcherza, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej), zwiększona produkcja moczu może powodować lub nasilać dolegliwości. W konsekwencji pacjenci ci wymagają dokładnego monitorowania - zwłaszcza na wczesnych etapach leczenia.

Leczenie produktem leczniczym Furosemid Medreg wymaga regularnego nadzoru lekarskiego, a szczególnie dokładne monitorowanie jest konieczne w przypadku:
- pacjentów z hipotensją
- pacjentów, którzy są szczególnie narażeni na znaczne obniżenie ciśnienia krwi, np. pacjenci ze znacznym zwężeniem tętnic wieńcowych lub naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg
- pacjentów z jawną lub utajoną cukrzycą
- pacjentów z dną moczanową
- pacjentów z hipoproteinemią, np. związane z zespołem nerczycowym działanie furosemidu może być osłabione, a ototoksyczność wzmocniona. Wymagane jest ostrożne dostosowywanie dawki.
- pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym, tj. z czynnościową niewydolnością nerek związaną z ciężką chorobą wątroby
- u wcześniaków (ryzyko rozwoju nefrokalcynozy, kamicy nerkowej; należy monitorować czynność nerek i wykonać badanie USG).

Objawowe niedociśnienie może powodować zawroty głowy, omdlenia lub utratę przytomności u pacjentów leczonych furosemidem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących inne leki, które mogą powodować niedociśnienie oraz u pacjentów z innymi schorzeniami, które stwarzają ryzyko niedociśnienia.

U większości pacjentów zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu i potasu w surowicy oraz kreatyniny w trakcie leczenia furosemidem; szczególnie ścisłe monitorowanie jest wymagane u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej lub w przypadku znacznej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub silnego pocenia się). Konieczna będzie korekta hipowolemii lub odwodnienia, a także wszelkich istotnych zmian dotyczących stężeń elektrolitów i równowagi kwasowo-zasadowej. W tym celu konieczne może być przerwanie leczenia furosemidem.

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem obserwowano większą śmiertelność u pacjentów leczonych jednocześnie furosemidem i rysperydonem (7,3%; mediana wieku: 89 lat, zakres wieku: 75-97 lat) w porównaniu z pacjentami leczonymi rysperydonem w monoterapii (3,1%; mediana wieku: 84 lata, zakres wieku: 70-96 lat) lub furosemidem w monoterapii (4,1%; mediana wieku: 80 lat, zakres wieku: 67-90 lat). Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi zdarzeniami.
Nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu patofizjologicznego, który wyjaśniałby to zjawisko, i nie zaobserwowano spójnego wzorca przyczyny śmierci. Jednak przed podjęciem decyzji o zastosowaniu tego leku należy zachować ostrożność, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z tego skojarzenia lub jednoczesnego leczenia innymi silnymi lekami moczopędnymi. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne jednocześnie

z rysperydonem. Niezależnie od leczenia, odwodnienie było czynnikiem ogólnego ryzyka zgonu i dlatego należy go unikać u pacjentów z otępieniem (patrz punkt 4.3).

Istnieje możliwość zaostrzenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy łączyć z:

Wodzian chloralu
W pojedynczych przypadkach dożylne podanie furosemidu w ciągu 24 godzin po podaniu wodzianu chloralu może prowadzić do zaczerwienienia, niepokoju, nudności, podwyższenia ciśnienia krwi i tachykardii. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania furosemidu i wodzianu chloralu.

Antybiotyki aminoglikozydowe i inne leki o działaniu ototoksycznym
Furosemid może nasilać działanie ototoksyczne antybiotyków aminoglikozydowych, takich jak kanamycyna, gentamycyna i tobramycyna, lub innych leków o działaniu ototoksycznym. Ponieważ mogą wystąpić nieodwracalne uszkodzenia, ten rodzaj leków powinien być stosowany jednocześnie z furosemidem tylko wtedy, gdy istnieją kliniczne przyczyny, które to uzasadniają.

Środki ostrożności dotyczące stosowania:

Cisplatyna
Istnieje ryzyko występowania działania ototoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania cisplatyny i furosemidu. Ponadto nefrotoksyczność cisplatyny może być zwiększona, jeśli furosemid nie jest podawany w małych dawkach (na przykład 40 mg u pacjentów z prawidłową czynnością nerek) i przy dodatnim bilansie płynów, gdy jest stosowany w celu uzyskania wymuszonej diurezy podczas leczenia cisplatyną.

Sukralfat
Furosemid podawany doustnie i sukralfat nie powinny być podawane w odstępach mniejszych lub równych 2 godziny między nimi, ponieważ sukralfat zmniejsza wchłanianie furosemidu z jelita, zmniejszając tym samym jego działanie.

Lit
Wydalanie soli litu jest zmniejszane przez furosemid, co może powodować zwiększenie stężenia litu w surowicy, i co prowadzi do wystąpienia zwiększonego ryzyka toksyczności związanej z litem, w tym zwiększonego ryzyka kardiotoksycznego i neurotoksycznego działania litu.
W związku z tym zaleca się uważne monitorowanie stężenia litu u pacjentów leczonych tym skojarzeniem.

Inhibitory ACE/Antagoniści receptora angiotensyny II
Pacjenci otrzymujący leki moczopędne mogą odczuwać znaczne niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania po raz pierwszy lub po raz pierwszy w dużych dawkach inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II.

Należy wziąć pod uwagę możliwość czasowego przerwania podawania furosemidu lub przynajmniej zmniejszenia jego dawki w ciągu trzech dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia lub zwiększenia dawki inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II.

Rysperydon
Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu tego leku należy zwrócić uwagę na ryzyko i korzyści wynikające z połączenia lub leczenia skojarzonego z furosemidem lub innymi silnymi lekami moczopędnymi. W celu uzyskania informacji o zwiększonej śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych jednocześnie rysperydonem, patrz punkt 4.4.

Lewotyroksyna
Wysokie dawki furosemidu mogą hamować wiązanie hormonów tarczycy z białkami nośnikowymi i w konsekwencji prowadzić do początkowego przejściowego wzrostu wolnych hormonów tarczycy, po którym następuje ogólny spadek całkowitego poziomu hormonów tarczycy. Należy monitorować poziom hormonów tarczycy.

Aliskiren
Aliskiren zmniejsza stężenie w osoczu furosemidu podawanego doustnie. U pacjentów leczonych zarówno aliskirenem, jak i furosemidem podawanym doustnie, można zaobserwować osłabienie działania furosemidu i zaleca się kontrolę dotyczącą zmniejszonego działania moczopędnego oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Uwagi:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwasu acetylosalicylowego, może osłabiać działanie furosemidu. U pacjentów odwodnionych lub z hipowolemią niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować ostrą niewydolność nerek. Furosemid może zwiększyć toksyczność salicylanów.

Fenytoina
Po jednoczesnym podaniu fenytoiny może wystąpić osłabienie działania furosemidu.

Kortykosteroidy, karbenoksolon, produkty przeczyszczające, lukrecja
Stosowanie kortykosteroidów, karbenoksolonu lub lukrecji w dużych ilościach oraz długotrwałe stosowanie produktów przeczyszczających może zwiększać ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Glikozydy nasercowe i leki wydłużające odstęp QT
Niektóre zmiany elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia) mogą zwiększać toksyczność niektórych leków (takich jak produkty naparstnicy i leki wywołujące zespół wydłużonego odstępu QT).

Leki przeciwnadciśnieniowe
Jeśli jednocześnie z furosemidem podaje się leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub inne leki mogące obniżać ciśnienie krwi, należy spodziewać się wyraźniejszego spadku ciśnienia krwi.

Probenecyd, metotreksat
Probenecyd, metotreksat i inne leki, które podobnie jak furosemid ulegają znacznemu wydzielaniu w kanalikach nerkowych, mogą osłabiać działanie furosemidu. I odwrotnie, furosemid może zmniejszać wydalanie tych leków przez nerki. W przypadku leczenia dużymi dawkami (w szczególności, jeśli zarówno furosemid, jak i inne leki są podawane w dużych dawkach), może to prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu i zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z furosemidem lub innymi jednocześnie przyjmowanymi lekami.

Leki przeciwcukrzycowe/sympatykomimetyki/teofilina

Działanie leków przeciwcukrzycowych i sympatykomimetyków zwiększających ciśnienie krwi (takich jak adrenalina, norepinefryna) może być osłabione. Furosemid może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie lub teofiliny.

Leki nefrotoksyczne
Furosemid może nasilać szkodliwy wpływ leków nefrotoksycznych na nerki.

Cefalosporyny
U pacjentów otrzymujących jednocześnie furosemid i duże dawki niektórych cefalosporyn mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek.

Cyklosporyna A
Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i furosemidu jest związane ze zwiększonym ryzykiem dnawego zapalenia stawów w następstwie hiperurykemii wywołanej przez furosemid i niedostatecznym wydalaniem moczanów przez nerki związanym z cyklosporyną.

Radiofarmaceutyczne preparaty kontrastowe
Pacjenci zagrożeni nefropatią po podaniu preparatów kontrastowych leczeni furosemidem mieli większą częstość występowania pogorszenia czynności nerek po podaniu kontrastów promieniotwórczych w porównaniu z pacjentami z grupy wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali jedynie dożylne nawadnianie przed podaniem preparatów kontrastowych.

Pokarm
Sposób, w jaki furosemid wpływa lub nie wpływa na spożycie pokarmu, oraz zakres tej interakcji wydaje się zależeć od danej postaci farmaceutycznej. Zaleca się przyjmowanie produktów doustnych na czczo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Furosemid przenika przez barierę łożyskową. W czasie ciąży furosemid należy stosować tylko wtedy, gdy są bezwzględnie wskazane klinicznie. Leczenie furosemidem podczas ciąży wymaga monitorowania wzrostu płodu.

Karmienie piersią
Podczas karmienia piersią należy wziąć pod uwagę, że furosemid przenika do mleka matki, co może hamować produkcję mleka. Dlatego terapia furosemidem u kobiet w okresie laktacji jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3), a kobiety leczone furosemidem nie powinny karmić piersią.

Wpływ na płodność
Brak danych dotyczących wpływu furosemidu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leczenia furosemidem na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. wyraźne i niepożądane obniżenie ciśnienia krwi) mogą wpływać na zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, a tym samym stwarzać ryzyko w sytuacjach, w których te zdolności mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do

< 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące częstości pochodzą z danych literaturowych odnoszących się do badań, w których furosemid był stosowany łącznie u 1 387 pacjentów, w dowolnej dawce i we wszystkich wskazaniach. W przypadkach, w których kategoria częstości tego samego działania niepożądanego była inna, wybierano kategorię o najwyższej częstości.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	hemokoncentracja
Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	eozynofilia, leukopenia
Bardzo rzadko:	niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	ciężkie reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, takie jak wstrząs anafilaktyczny
Częstość nieznana:	zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (patrz punkt 4.4)

Bardzo często:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym objawowe), odwodnienie i hipowolemia (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku), podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi
Często:	hiponatremia, hipochloremia, hipokaliemia, podwyższony poziom cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi i napady dny moczanowej, zwiększona objętość moczu
Niezbyt często:	zaburzona tolerancja glukozy, może rozwinąć się utajona cukrzyca (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	hipokalcemia, hipomagnezemia, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zasadowica metaboliczna, rzekomy zespół Barttera (w związku z niewłaściwym i (lub) długotrwałym stosowaniem furosemidu)

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	encefalopatia wątrobowa u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3)
Rzadko:	parestezja
Częstość nieznana:	zawroty głowy, omdlenia i utrata przytomności (przypadki objawowego niedociśnienia lub innych przyczyn), ból głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	zaburzenia słuchu (w większości przemijające), zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym)
Rzadko:	głuchota (czasami nieodwracalna), szum w uszach

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko:	zapalenie naczyń
Częstość nieznana:	zakrzepica

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często:	nudności
Rzadko:	wymioty, biegunka
Bardzo rzadko:	ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:	cholestaza, zwiększona aktywność aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	świąd, pokrzywka, wysypka, wysypka pęcherzowa, rumień wielopostaciowy, pemfigoid, złuszczające zapalenie skóry, plamica, reakcja nadwrażliwości na światło
Częstość nieznana:	zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka (TEN), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), reakcje liszajowe

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana:	zgłaszano przypadki rabdomiolizy, często w związku z ciężką hipokaliemią (patrz punkt 4.3)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko:	cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana:	zwiększenie stężenia sodu w moczu, zwiększenie stężenia chlorków w moczu, zatrzymanie moczu (u pacjentów z częściową niedrożnością układu moczowego (patrz punkt 4.4)), wapnica nerek i (lub) kamica nerkowa u wcześniaków (patrz punkt 4.4), niewydolność nerek (patrz punkt 4.5)

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Częstość nieznana:	zwiększone ryzyko przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków leczonych furosemidem w pierwszych tygodniach życia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko:	gorączka

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, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Obraz kliniczny ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy od stopnia niedoboru wody i elektrolitów (np. hipowolemia, odwodnienie, hemokoncentracja, arytmia serca, w tym blok przedsionkowo-komorowy i migotanie komór). Objawy tych zmian obejmują: ciężkie niedociśnienie (i przejście do wstrząsu), ostrą niewydolność nerek, zakrzepicę, stany urojeniowe, porażenie wiotkie, apatię i splątanie.

Leczenie

Nie jest znane specyficzne antidotum na furosemid. Jeśli narażenie wystąpiło bardzo niedawno, można podjąć próby ograniczenia szerszego ogólnoustrojowego wchłaniania substancji czynnej, stosując takie środki, jak płukanie żołądka lub inne, które mają na celu zmniejszenie wchłaniania (np. użycie węgla aktywowanego).

Konieczne jest skorygowanie istotnych klinicznie zmian równowagi wodno-elektrolitowej.

W połączeniu z zapobieganiem i leczeniem poważnych powikłań wynikających z takich zaburzeń równowagi i innych skutków dla organizmu, to działanie naprawcze może wymagać intensywnego ogólnego i specjalistycznego monitorowania medycznego, a także działań terapeutycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy
Kod ATC: C03 CA01

Mechanizm działania
Produkt leczniczy Furosemid Medreg jest diuretykiem pętlowym o silnym i stosunkowo szybkim działaniu moczopędnym, którego aktywnym składnikiem jest furosemid. Z farmakologicznego punktu widzenia furosemid hamuje układ współtransportu (reabsorpcję) elektrolitów Na^+, K^+ i 2 Cl^-, znajdujących się na poziomie błony komórkowej wstępującej części pętli Henlego: w konsekwencji skuteczność saluretycznego działania furosemidu zależy od tego, czy lek dociera do światła kanalika poprzez anionowy mechanizm transportowy. Działanie moczopędne wynika z hamowania reabsorpcji chlorku sodu w tym odcinku pętli Henlego. W rezultacie frakcja wydalanego sodu może stanowić 35% przesączania kłębuszkowego sodu. Działania niepożądane dotyczące zwiększonego wydalania sodu to zwiększone wydalanie z moczem i zwiększone dystalne wydalanie potasu na poziomie kanalików dystalnych. Zwiększa się również wydalanie jonów wapnia i magnezu.

Furosemid przerywa cewkowo-kłębuszkowy mechanizm sprzężenia zwrotnego w plamce gęstej, powodując brak osłabienia aktywności saluretycznej. Furosemid powoduje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W przypadku niewydolności serca furosemid powoduje ostre zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Wydaje się, że w tym wczesnym działaniu naczyniowym pośredniczą prostaglandyny i zakłada się odpowiednią czynność nerek z aktywacją układu renina-angiotensyna i nienaruszoną syntezą prostaglandyn. Ponadto, dzięki działaniu natriuretycznemu, furosemid zmniejsza reaktywność naczyń krwionośnych na katecholaminy, która jest zwiększona u pacjentów z nadciśnieniem.

Skuteczność przeciwnadciśnieniową furosemidu można przypisać zwiększonemu wydalaniu sodu, zmniejszonej objętości krwi i odpowiedzi mięśni gładkich naczyń na bodziec zwężający naczynia.

Efekt farmakodynamiczny
Działanie moczopędne furosemidu stwierdza się w ciągu 15 minut po podaniu dawki dożylnej i w ciągu 1 godziny po podaniu dawki doustnej.

U zdrowych ochotników, którym podawano furosemid (dawki od 10 mg do 100 mg) wykazano zależne od dawki zwiększenie diurezy i natriurezy. Czas działania u zdrowych osób po podaniu dożylnym dawki 20 mg furosemidu wynosi około 3 godzin i 3 do 6 godzin w przypadku dawki 40 mg podawanej doustnie.

U osób chorych związek między stężeniem (wolnego) furosemidu w kanalikach w postaci niezwiązanej (oszacowanym na podstawie szybkości wydalania furosemidu z moczem) a jego działaniem natriuretycznym znajduje odzwierciedlenie w wykresie esicy, przy minimalnym współczynniku efektywnego wydalania furosemidu około 10 mikrogramów na minutę.
W konsekwencji ciągła infuzja furosemidu jest skuteczniejsza niż wielokrotne wstrzyknięcia w bolusie. Oprócz tego powyżej określonej podawanej dawki w bolusie działanie leku nie zwiększa się znacząco. Działanie furosemidu jest osłabione w przypadku zmniejszonego wydzielania kanalikowego lub wewnątrzkanalikowego wiązania leku z albuminą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Furosemid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a t_{max} wynosi od 1 do 1,5 godziny. Wchłanianie leku oznacza się szeroką wewnętrzną zmiennością.
Biodostępność furosemidu u zdrowych ochotników w przypadku tabletek wynosi około 50% do 70%. W przypadku osób chorych, na biodostępność leku wpływa kilka czynników, w tym choroby współistniejące, które mogą prowadzić redukcji wchłaniania rzędu 30% (np. w przypadku zespołu nerczycowego).
Wydaje się, że spożycie pokarmu może wpływać na wchłanianie furosemidu a zakres tego działania zależy od danego produktu.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji furosemidu wynosi od 0,1 do 1,2 litra na kg masy ciała. Objętość dystrybucji może być większa w zależności od rodzaju współistniejącej choroby.
Wiązanie z białkami osocza (głównie z albuminami) przekracza 98%.

Metabolizm i eliminacja
Furosemid jest wydalany głównie w postaci nieskoniugowanej, głównie poprzez wydalanie na poziomie kanalików proksymalnych. Metabolit glukuronowy furosemidu stanowi 10% do 20% substancji wydalanych z moczem. Pozostała dawka jest wydalana z kałem, prawdopodobnie po wydaleniu do żółci.

Furosemid przenika do mleka kobiecego. Furosemid przenika przez barierę łożyskową i powoli przenosi się na płód. Furosemid osiąga identyczne stężenia u matki i u płodu lub noworodka.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
W przypadku niewydolności nerek eliminacja furosemidu jest wolniejsza, a okres półtrwania wydłużony, a końcowy okres półtrwania może osiągnąć 24 godziny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W przypadku zespołu nerczycowego niższe stężenie białek osocza prowadzi do wyższych stężeń nieskoniugowanego (wolnego) furosemidu. Z drugiej strony, skuteczność furosemidu u tych pacjentów jest zmniejszona z powodu wiązania z albuminą wewnątrz kanalików i zmniejszonego wydzielania cewkowego.

Furosemid słabo ulega dializie u pacjentów poddawanych hemodializie, dializie otrzewnowej lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby
W przypadku niewydolności wątroby, okres półtrwania furosemidu zwiększa się o 30% do 90%, głównie z powodu większej objętości dystrybucji. Ponadto w tej grupie pacjentów występuje duża zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Zastoinowa niewydolność serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze, osoby w podeszłym wieku
Eliminacja furosemidu jest wolniejsza z powodu zaburzonej czynności nerek u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub w podeszłym wieku.

Wcześniaki i noworodki
W zależności od dojrzałości nerek eliminacja furosemidu może przebiegać wolniej. U dzieci z niedostateczną zdolnością do glukuronidacji dochodzi również do obniżenia metabolizmu leku. Końcowy okres półtrwania jest krótszy niż 12 godzin u dzieci powyżej 33 tygodnia życia po poczęciu. U dzieci w wieku 2 miesięcy lub starszych klirens końcowy jest taki sam, jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym
Badania przeprowadzone z doustnym i dożylnym podawaniem furosemidu u kilku gatunków gryzoni i psów wykazały niską toksyczność po podaniu jednorazowym.
Dawka LD_{50} po podaniu doustnym wynosi od 1050 do 4600 mg/kg masy ciała u myszy i szczurów oraz 243 mg/kg masy ciała u świnek morskich.
U psów dawka LD_{50} po podaniu doustnym wynosi około 2000 mg/kg masy ciała, z dawką LD_{50} po podaniu dożylnym większą niż 400 mg/kg masy ciała.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
Podawanie furosemidu przez 6 i 12 miesięcy szczurom i psom powodowało zmiany w nerkach (w tym ogniskowe zwłóknienie i zwapnienie) w grupach otrzymujących większe dawki (10 do 20-krotności dawki terapeutycznej u ludzi).

Ototoksyczność
Furosemid może zakłócać procesy transportowe w prążku naczyniowym ucha wewnętrznego, prawdopodobnie prowadząc do zaburzeń słuchu - zwykle odwracalnych.

Rakotwórczość
Furosemid w stężeniu około 200 mg/kg masy ciała (14 000 ppm) dziennie podawano szczurom i samicom myszy przez okres 2 lat wraz z ich pokarmem. Zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka piersi wykryto u myszy, ale nie u szczurów. Ta dawka jest znacznie wyższa niż dawka terapeutyczna podawana ludziom. Ponadto guzy te były morfologicznie identyczne z guzami występującymi spontanicznie, obserwowanymi u 2% do 8% zwierząt kontrolnych.

Ponadto jest mało prawdopodobne, aby ta częstość występowania nowotworów miała znaczenie w leczeniu ludzi. W rzeczywistości nie ma dowodów na zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka piersi u ludzi po zastosowaniu furosemidu. Na podstawie badań epidemiologicznych nie można sklasyfikować furosemidu pod względem rakotwórczości u ludzi.

W badaniu rakotwórczości podawano szczurom dzienne dawki furosemidu rzędu 15 i 30 mg/kg masy ciała. Samce szczurów w kategorii dawek 15 mg/kg, ale nie w kategorii dawek 30 mg/kg, wykazywały marginalny wzrost nietypowych guzów. Te zdarzenia uznano za rzadkie.

Rakotwórcze działanie na pęcherz moczowy wywołane przez nitrozoaminę u szczurów nie wykazało dowodów sugerujących, że furosemid był czynnikiem sprzyjającym rakotwórczości.

Mutagenność
Zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki uzyskano w testach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach bakterii i ssaków. Jednak indukcję mutacji genetycznych i chromosomalnych obserwowano tylko wtedy, gdy furosemid osiągnął stężenia cytotoksyczne.

Toksyczność reprodukcyjna
Furosemid nie miał negatywnego wpływu na płodność samców i samic szczurów przy dziennych dawkach 90 mg/kg masy ciała, ani u samców i samic myszy przy dziennych dawkach 200 mg/kg masy ciała podawanych doustnie.

Po leczeniu furosemidem nie stwierdzono embriotoksycznego ani teratogennego działania u różnych gatunków ssaków, w tym myszy, szczurów, kotów, królików i psów.

Opóźnione dojrzewanie nerek - zmniejszenie liczby zróżnicowanych kłębuszków nerkowych - opisano u potomstwa szczurów, którym podawano 75 mg furosemidu na kg masy ciała w dniach 7-11 i 14-18 ciąży.

Furosemid przenika przez barierę łożyskową, osiągając 100% stężenia surowicy matki w sznurze pępowinowym. Jak dotąd nie wykryto u ludzi żadnych wad rozwojowych, które mogłyby być powiązane z narażeniem na furosemid. Jednakże nie uzyskano wystarczającego doświadczenia, aby umożliwić ostateczną ocenę możliwego szkodliwego wpływu na zarodek i (lub) płód. Wytwarzanie moczu przez płód może być stymulowane wewnątrzmacicznie.

Po leczeniu wcześniaków furosemidem obserwowano przypadki kamicy moczowej i wapnicy nerek.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ furosemidu przyjmowanego razem z mlekiem matki na dzieci.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 i 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město

110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26614

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-09-07

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-04-18