

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Edemid 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 20 mg furosevida.

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg furosevida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

natrijev hidroksid, natrijev klorid. Ena ampula vsebuje med 7,708 mg in 7,774 mg natrija. En ml raztopine za injiciranje vsebuje med 3,854 mg in 3,887 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je brezbarvna ali skoraj brezbarvna, bistra, skoraj brez vidnih tujih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Edemid raztopina za injiciranje se uporablja za zdravljenje:

- oteklin pri boleznih srca, jetrni cirozi in ledvičnih boleznih, tudi nefrotskem sindromu.
- akutnega pljučnega edema (npr. pri akutnem srčnem popuščanju). V tem primeru se daje zdravilo intravensko.
- možganskega edema.
- oteklin zaradi opeklin.
- arterijske hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti individualno prilagojeno.

Zdravilo Edemid raztopina za injiciranje se daje intravenozno. V izjemnih primerih pri katerih ni možna niti peroralna niti intravenska aplikacija, se lahko furosemid aplicira intramuskularno, vendar ne v primeru akutnih stanj (npr. ne pri pljučnem edemu) in ne v visokih odmerkih.

Otekline pri boleznih srca, jeter ali ledvic

Odrasli in mladostniki

Običajni začetni parenteralni odmerek je 2–4 ml i.v. (kar ustreza 20 do 40 mg furosemida). V primeru hudih mobilnih oteklin bo potrebna večkratna aplikacija tega odmerka v primernih intervalih, dokler ne dosežemo zadostne diureze.

Pri nefrotskem sindromu je treba zdravilo zaradi nevarnosti pogostejših neželenih učinkov odmerjati previdno.

Pljučni edem (npr. pri akutni srčni insuficienci)

Aplikacija v povezavi z drugimi terapevtskimi ukrepi. Začetni odmerek je 2–4 ml i.v. (kar ustreza 20–40 mg furosemida).

V primeru nezadostne diureze se po 30–60 minutah ponovno aplicira dvojni odmerek, če je potrebno.

Podporni ukrep pri možganskem edemu

Dnevni in/ali enkratni odmerek je lahko med 4 ml in 10 ml (kar ustreza 40 do 100 mg furosemida). Izjemoma, pri motenem delovanju ledvic, je lahko odmerek do 25 ml (do 250 mg furosemida).

Hipertenzivna kriza

Dva do štiri ml (kar ustreza 20 do 40 mg furosemida) poleg drugih terapevtskih ukrepov.

Dojenčki, otroci in mladostniki (do 15. leta starosti)

Zdravilo Edemid raztopina za injiciranje se lahko daje dojenčkom in otrokom, mlajšim od 15 let, le v izjemnih primerih in kritičnih situacijah.

Povprečni dnevni odmerek je 0,5 mg furosemida/kg telesne mase. Do 1 mg furosemida/kg telesne mase se lahko intravenozno injicira le izjemoma.

Nedonošenčki

Izkušnje so omejene (glejte poglavje 4.4 in 4.8), zato se uporaba zdravila Edemid 10 mg/ml raztopina za injiciranje pri nedonošenčkih ne priporoča.

Starejši

Priporoča se enako odmerjanje kot za odrasle. Na splošno se pri starejših bolnikih furosemid izloča počasneje, zato se odmerke titrira, dokler ni dosežen zadosten odziv.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (kreatininski očistek < 10 ml/min ($< 0,12$ ml/s)) bodo morebiti potrebni večji odmerki (i.v. dajanje), saj pri teh bolnikih renalne tubule doseže manj furosemida. Za dosego enakega diuretičnega učinka bo potrebno povečanje odmerka.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom je treba pazljivo določiti odmerjanje zaradi povečanega tveganja za nastanek neželenih učinkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka; v primerih zmerne in hude okvare jeter pa je odmerjanje treba prilagoditi.

Način in trajanje zdravljenja

Intravenozna aplikacija furosevida je indicirana, če je motena absorpcija iz črevesja ali če je potrebna hitra dehidracija. V izjemnih primerih, pri katerih ni možna niti peroralna niti intravenska aplikacija, se lahko furosemid aplicira intramuskularno, vendar ne v primeru akutnih stanj (npr. ne pri pljučnem edemu) in ne v visokih odmerkih.

Intravenozno injekcijo dajemo počasi. Hitrost injiciranja ne sme preseči 0,4 ml (kar ustreza 4 mg furosevida) na minuto. Če je treba odmerek povečati na 25 ml (250 mg furosevida), je treba uporabiti perfuzor.

Zdravilo Edemid raztopina za injiciranje se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti brizgi.

Parenteralno uporabo moramo zamenjati s peroralno takoj, ko je mogoče.

Trajanje zdravljenja je odvisno od poteka in resnosti bolezni.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na furosemid, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ledvična odpoved z anurijo,
- šokovno stanje oz. huda hipotenzija,
- huda hipokaliemija,
- huda hiponatriemija,
- hipovolemija ali dehidracija,
- jetrna koma ali predkoma,
- prvo trimesečje nosečnosti,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k pomanjkanju elektrolitov. Med zdravljenjem s furosemidom je treba redno pregledovati serumske elektrolite (natrij, kalij in kalcij), bikarbonat, sečno kislino, kreatinin in krvni sladkor ter nadzirati telesno težo, diurezo in krvni tlak. Posebej natančen nadzor je potreben pri bolnikih, pri katerih obstaja večja nevarnost za pojav elektrolitskih motenj, ali v primeru povečanega izgubljanja tekočine (npr. zaradi bruhanja, driske ali močnega znojenja). Hipovolemijo ali dehidracijo ter pomembne elektrolitske motnje ali motnje acido-baznega ravnovesja je treba korigirati. V ta namen je včasih treba zdravljenje s furosemidom prehodno prekiniti.

Izločanje urina mora biti ustrezno. Bolniki z delno obstrukcijo urinarnih poti, na primer bolniki s hipertrofijo prostate ali okvaro mikcije, imajo povečano tveganje za razvoj akutne zapore urina, zato jih je treba skrbno nadzirati.

Kadar je potrebno, pred začetkom zdravljenja uravnamo hipotenzijo ali hipovolemijo.

Zdravljenje je treba skrbno nadzirati pri:

- bolnikov s hipotenzijo,
- bolnikov, pri katerih obstaja nevarnost za izrazit padec krvnega tlaka,
- bolnikov, kjer se latentni diabetes mellitus izrazi ali se povečajo potrebe po insulinu,
- bolnikov s protinom,
- bolnikov s porfirijo,
- bolnikov s hepatorenalnim sindromom,
- bolnikov s hipoproteinemijo, npr. povezano z nefrotskim sindromom (učinek furosevida se lahko zmanjša, s čimer se poveča njegova ototoksičnost), zato je treba previdno izbrati odmerke,
- pri dolgotrajni dieti, ki vsebuje malo soli,
- pri starejših bolnikih, zaradi možnosti nastanka hudega tekočinskega neravnovesja,
- okvari sluha – veliki odmerki lahko povzročijo trajno okvaro sluha.

Pri bolnikih, ki prejemajo furosemid, zlasti starejših, bolnikov, ki prejemajo druga zdravila, ki lahko povzročijo hipotenzijo, in bolnikov z drugimi bolezenskimi stanji, ki predstavljajo tveganje za hipotenzijo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, ki vodi v omotico, omedlevico ali izgubo zavesti.

Sočasna uporaba z risperidonom

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanih risperidona pri starejših bolnikih z demenco so opazili večjo incidenco smrti pri tistih bolnikih, ki so dobivali furosemid in risperidon (7,3 %, povprečna starost 89 let, razpon: od 75 do 97 let) kot pri bolnikih, ki so dobivali samo risperidon (3,1 %, povprečna starost 84 let, razpon: od 70 do 96 let), ali samo furosemid (4,1 %, povprečna starost 80 let, razpon: od 67 do 90 let). Sočasna uporaba risperidona z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki, uporabljenimi v majhnem odmerku) ni bila povezana s podobnimi izsledki.

Niso ugotovili patofiziološkega mehanizma, ki bi pojasnjeval večjo incidenco smrti, niti nobenega stalnega vzorca vzrokov smrti. Kljub temu je potrebna previdnost in pred odločitvijo za uporabo je treba pretehtati tveganja in koristi te kombinacije ali sočasnega zdravljenja z drugimi močnimi diuretiki. Ni bilo večje incidence smrti med bolniki, ki so jemali druge diuretike sočasno z risperidonom. Ne glede na zdravljenje je dehidracija splošen dejavnik tveganja za umrljivost, zato je treba pri starejših bolnikih z demenco paziti, da do nje ne pride (glejte poglavje 4.3).

Pri nedonošenčkih, zdravljenih s furosemidom, se lahko razvije nefrolitiazia ali nefrokalcinoza, kar zahteva nadzor delovanja ledvic in ultrazvočni pregled ledvic. Pri novorojenčkih z dihalno stisko lahko diuretično zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja poveča nevarnost persistence Botallovega voda.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s furosemidom priporočamo hrano, bogato s kalijem (npr. krompir, banane, paradižnike, špinačo, suho sadje). V hujših primerih je treba kalij dodajati v obliki peroralnih ali parenteralnih pripravkov. V drugih primerih (pri jetrni cirozi), ko želimo preprečiti nastanek hipokaliemije in metabolične alkaloze, je treba bolniku dajati pripravek, ki zadržuje kalij v telesu. V primerih ledvične insuficience doseže ledvične tubule manj furosevida. Za doseg enakega diuretičnega učinka bo morebiti potrebno povečanje odmerka.

Izguba telesne mase zaradi povečanega izločanja urina ne sme preseči 1 kg/dan.

Pri nefrotskem sindromu je treba zdravilo zaradi nevarnosti pogostejših neželenih škodljivih učinkov odmerjati previdno.

Trajanje dajanja je odvisno od lastnosti in resnosti bolezni.

Pri zdravljenju s furosemidom je rezultat protidopinškega testa lahko pozitiven.

Zdravilo Edemid vsebuje natrij. Ena ampula vsebuje med 7,708 mg in 7,774 mg natrija. En ml raztopine za injiciranje vsebuje med 3,854 mg in 3,887 mg natrija. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar pravzaprav pomeni brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nesteroidna protivnetna zdravila

Določena nesteroidna protivnetna zdravila (npr. indometacin in acetilsalicilna kislina) lahko oslabijo delovanje furosevida. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s furosemidom razvije hipovolemija, ali pri dehidriranih bolnikih lahko sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči akutno ledvično odpoved. Jemanje velikih odmerkov salicilatov sočasno s furosemidom, npr. pri revmatični bolezni, lahko poveča toksičnost salicilatov že pri manjših odmerkih zaradi tekomovanja za ista ledvična mesta izločanja.

Srčni glikozidi in zdravilne učinkovine, ki lahko podaljšajo interval Q-T

Pri sočasnem zdravljenju s srčnimi glikozidi je treba upoštevati, da zaradi furosevida nastala hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata občutljivost miokarda za srčne glikozide. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala Q-T (npr. terfenadin, nekateri antiaritmiki iz skupine I in III), in ob prisotnosti elektrolitskega neravnovesja obstaja večje tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s »torsade de pointes«).

Antihipertenzivi

Med hkratno uporabo furosevida z antihipertenzivnimi zdravili je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Sočasno zdravljenje z drugimi diuretiki (tiazidi, diuretiki, ki varčujejo K) lahko povečajo diuretični učinek furosevida.

Inhibitorji ACE

Furosemid lahko stopnjuje delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil. V kombinaciji z inhibitorji ACE – zlasti če so ti uporabljeni prvič ali prvič v večjem odmerku – so opazili precejšnje znižanje krvnega tlaka vse do šoka in poslabšanje delovanja ledvic (v posameznih primerih akutno ledvično odpoved). Pred začetkom terapije z inhibitorji ACE oz. pred povečanjem odmerka le-teh naj bi, če je le mogoče, zdravljenje s furosemidom prehodno prekinili ali njegov odmerek vsaj zmanjšali za tri dni.

Nefrotoksični antibiotiki

Furosemid lahko stopnjuje toksične učinke nefrotoksičnih antibiotikov (npr. aminoglikozidov, cefalosporinov, polimiksinov).

Ototoksični antibiotiki

Med hkratno uporabo s furosemidom se lahko stopnjuje ototoksičnost aminoglikozidov (npr. kanamicina, gentamicina, tobramicina) in drugih ototoksičnih zdravil (vankomicin, kolistin). Nastale motnje sluha so lahko ireverzibilne, zato se lahko ta zdravila uporabljajo sočasno s furosemidom le, če iz medicinskih razlogov ni mogoče drugače.

Litij

Furosemid zmanjšuje izločanje litijevih soli in lahko povzroči povečanje koncentracije litija v serumu, kar vodi v povečano tveganje za toksičnost litija. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, pazljivo nadzorovati koncentracijo litija v plazmi, in kadar je potrebno, prilagoditi odmerek litija.

Risperidon

Pred odločitvijo o uporabi je potrebna previdnost; pretehtati je treba tveganja in koristi kombinacije ali sočasnega zdravljenja s furosemidom ali drugimi močnimi diuretiki. O večji umrljivosti starejših bolnikov z demenco, sočasno zdravljenih z risperidonom (glejte poglavje 4.4).

Kloralhidrat

V posameznih primerih se po intravenskem dajanju furosemida v 24 urah po dajanju kloralhidrata lahko pojavijo občutek vročine, nenadno znojenje, agitacija, navzea, povečanje krvnega tlaka in tahikardija. Sočasnemu jemanju furosemida in kloralhidrata se je potrebno izogibati.

Cisplatin

Med hkratno uporabo cisplatina in furosemida je mogoče pričakovati okvaro sluha. Če med zdravljenjem s cisplatinom uporabljamo forsirano diurezo s furosemidom, je treba furosemid uporabljati le v majhnem odmerku (npr. 40 mg pri normalnem delovanju ledvic) in ob pozitivni bilanci tekočin, sicer se lahko poveča nefrotoksičnost cisplatina.

Cefalosporini

Sočasno jemanje furosemida in velikih odmerkov določenih cefalosporinov lahko privede do nefrotoksičnosti, reverzibilne encefalopatije in odpovedi ledvične funkcije.

Druga zdravila

Furosemid peroralno in sukralfat je treba jemati v razmiku vsaj dveh ur, saj sukralfat zmanjša absorpcijo furosemida iz črevesja in tako oslabi njegovo delovanje.

Furosemid lahko včasih oslabi delovanje določenih zdravil (na primer učinek antidiabetikov in presornih aminov) in tudi poveča njihov učinek (na primer učinek salicilatov, teofilina in mišičnih relaksantov kurarinskega tipa).

Oslabljeno delovanje furosemida se lahko pojavi med sočasno uporabo fenitoina, fenobarbitala in holestiramina.

Pri sočasni uporabi karbamazepina ali aminoglutetimida se lahko poveča nevarnost za pojav hiponatriemije.

Sočasna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči zadrževanje natrija.

Sočasna uporaba furosemida in kortikosteroidov, ACTH, karbenoksolona, likviricije (sladki koren), velikih količin beta-2-simpatomimetikov in daljša uporaba odvajal, reboksetina in amfotericina lahko povečata izgubljanje kalija.

Probenecid, metotreksat in druga zdravila, ki se – tako kot furosemid – v znatni meri izločajo tubularno, lahko oslabijo delovanje furosemida.

Po drugi strani lahko tudi furosemid zmanjša ledvično izločanje teh zdravil. Zdravljenje z velikimi odmerki (tako furosemida kot drugih zdravil) lahko povzroči povečanje serumske koncentracije in s tem nevarnost neželenih škodljivih učinkov furosemida ali spremljajočih zdravil.

V posameznih primerih se po intravenoznem dajanju furosemida v 24 urah po dajanju kloralhidrata lahko pojavijo občutek vročine, nenadno znojenje, agitacija, slabost, povečanje krvnega tlaka in tahikardija. Sočasnemu dajanju furosemida in kloralhidrata se je zato treba izogibati.

Sočasna uporaba ciklosporina in furosemida je povezana s povečanim tveganjem za nastanek artritisa zaradi protina.

Višjo incidenco poslabšanja ledvične funkcije po prejetju radiokontrastnega sredstva, so imeli bolniki z visokim tveganjem za razvoj nefropatije povezane z uporabo radiokontrastnih sredstev, ki so bili zdravljeni s furosemidom, v primerjavi z bolniki z visokim tveganjem, ki so prejeli samo intravensko hidracijo pred prejetjem radiokontrastnega sredstva.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nosečnosti smemo furosemid uporabljati le, če je to nujno potrebno (npr. v primeru kongestivne srčne odpovedi pri materi) (glejte poglavje 4.3). Furosemid prestopa placentarno bariero, zato lahko povzroči povečano diurezo pri plodu.

V nosečnosti se lahko furosemid uporablja le po priporočilu zdravnika in le pri edemih, ki niso povezani z nosečnostjo. Diuretiki niso primerni za rutinsko

zdravljenje hipertenzije in edemov, ki se pojavijo med nosečnostjo, ker se lahko poveča fiziološka hipovolemija in ker se perfuzija posteljice lahko zmanjša. Če je uporaba furosemida zaradi zdravljenja srčnega ali ledvičnega popuščanja med nosečnostjo nujna, je nujno treba spremljati elektrolite, hematokrit in rast ploda.

Zaradi izpodrivanja bilirubina iz vezave z albuminom lahko furosemid pri hiperbilirubinemiji domnevno poveča nevarnost kernikterusa pri novorojenčku.

Furosemid prehaja placento in doseže v popkovni krvi 100-odstotno maternalno serumsko koncentracijo. Doslej pri ljudeh ni znanih deformacij, ki bi bile lahko povezane z izpostavljenostjo furosemidu. Vendar za dokončno oceno morebitnega škodljivega učinka na zarodek oz. plod ni dovolj izsledkov. Pri plodu lahko furosemid *in utero* stimulira nastajanje urina. Med zdravljenjem nedonošenčkov s furosemidom so opazili pojav urolitiazze.

Dojenje

Furosemid prehaja v materino mleko in zavira laktacijo. Ženske, ki prejemajo furosemid, zato ne smejo dojiti. Po potrebi mora ženska nehati dojiti (glejte tudi poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv furosemida na sposobnost vožnje in upravljanje strojev ni bil raziskan. Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti furosemida vpliva ni pričakovati. Med vožnjo avtomobila in upravljanjem strojev je treba predvideti, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotičnost in utrujenost. To še posebej velja med začetkom zdravljenja in pri povečanju odmerka. Če opazite take učinke, ne smete voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme po klasifikaciji 'MedDRA' in pogostost pojavljanja znotraj posameznega organskega sistema:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);
zelo redki ($< 1/10.000$);
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: hemokoncentracija.

Občasni: trombocitopenija.

Redki: eozinofilija, levkopenija.

Zelo redki: hemolitična anemija, aplastična anemija, agranulocitoza.

Bolezni imunskega sistema

Redki: hude anafilaktične in anafilaktoidne reakcije, kot je anafilaktični šok.

Bolezni endokrinega sistema

Zdravljenje s furosemidom lahko zmanjša občutljivost za glukozo. Lahko se pojavi hiperglikemija. To lahko vodi do poslabšanja metaboličnega stanja bolnikov z manifestnim diabetesom mellitusom. Latentni diabetes mellitus lahko postane manifesten.

Presnovne in prehranjske motnje

Pogosti: motnje v ravnovesju tekočin in elektrolitov (npr. hipokaliemija, hiponatriemija, metabolična alkalozna, povezana s hiponatriemijo in/ali hipokaliemijo, hipokloremija, hipokalcemija, hipomagneziemija, hiperurikemija, hipovolemija, dehidracija).

Redki: hiperglikemija, tetanija.

Zelo redki: protin.

Neznana pogostnost: hiperlipidemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: zmedenost.

Neznana pogostnost: apatija.

Bolezni živčevja

Občasni: motnje živčnega sistema (npr. glavobol, omotica, zaspanost).

Redki: parestezija.

Neznana pogostnost: omotica, omedlevica in izguba zavesti (zaradi simptomatske hipotenzije).

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: gluhost (včasih ireverzibilna).

Redki: disakuza, tinitus.

Neznana pogostnost: vrtoglavica.

Srčne bolezni

Neznani: srčne aritmije, kardiovaskularna bolezen.

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija.

Redki: vaskulitis.

Neznana pogostnost: hipertenzija, tromboza, cirkulatorni kolaps.

Bolezni prebavil

Redki: gastrointestinalne motnje (na primer siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, suha usta, anoreksija).

Zelo redki: akutni pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov.

Zelo redki: intrahepatična holestaza.

Pri bolnikih z jetrno insuficienco se lahko pojavi jetrna encefalopatija (glejte poglavje 4.3).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: srbečica, kožne in mukozne reakcije (bulozni eritem, urtikarija, rdečica, eritema multiforme, bulozni pemfigoid, eksfoliativni dermatitis, angioedem, fotosenzibilne reakcije).

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza.

Neznana pogostnost: akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: krči mišic, mišična šibkost.

Neznana pogostnost: sistemski lupus eritematodes.

Bolezni sečil

Furosemid lahko povzroči ali poslabša simptome motenega odtekanja urina (npr. pri hipertrofiji prostate, hidronefrozi, ureterni stenozi).

Pogosti: poslabšano ledvično delovanje.

Redki: intersticijski nefritis.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: zvišana telesna temperatura.

Neznana pogostnost: žeja, splošno slabo počutje, utrujenost.

Preiskave

Pogosti: povečanje vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN) ali serumskega kreatinina.

Zelo redki: povečanje jetrnih encimov transaminaz.

Dodatne informacije

Na možnost nastanka elektrolitskih motenj vplivajo osnovna bolezen (npr. ciroza jeter, srčno popuščanje), sočasna uporaba drugih zdravil (glejte poglavje 4.5) in prehrana.

Pri čezmerni diurezi se še posebej pri starejših bolnikih in otrocih lahko pojavijo kardiovaskularne motnje; pri starejših bolnikih se pojavi zlasti hemokonzracija.

Pri nedonošenčkih, zdravljenih s furosemidom, se lahko razvije nefrolitiazna in/ali nefrokalcinoza.

Pri nedonošenčkih z dihalno stisko lahko diuretično zdravljenje s furosemidom v prvih tednih življenja poveča nevarnost persistence arterioznega duktusa.

Lahko se pojavi tudi lokalna reakcija, npr. bolečina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000

500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinična slika pri akutnem ali kroničnem čezmernem odmerjanju je odvisna od količine izgube vode in elektrolitov, npr. od hipovolemije, dehidracije, hemokonzentracije, srčnih aritmij zaradi čezmerne diureze. Te motnje se kažejo kot izrazita hipotenzija (napredovala v šok), akutna renalna odpoved, tromboza, delirij, ohlapna paraliza, apatija in zmedenost.

Zdravljenje se mora osredotočiti na nadomeščanje tekočin in uravnavanje elektrolitskega ravnotežja. Skupaj s preventivo in z zdravljenjem resnih zapletov, ki nastanejo zaradi takšnih motenj in drugih učinkov na telo, so lahko potrebni splošni in specifični nadzor in terapevtske meritve.

Specifični antidot za furosemid ni znan. Takoj po zaužitju furosemida je možno zmanjšati nadaljnjo sistemsko absorpcijo zdravilne učinkovine z izpiranjem želodca in določenimi sredstvi za zmanjšanje absorpcije (npr. aktivno oglje).

Takojšnji ukrepi pri anafilaktičnem šoku

Pri prvih znakih (npr. kožne reakcije, kot je urtikarija ali rdečica, nemirnost, glavobol, nenadno, pretirano znojenje, slabost, cianoza):

- je treba namestiti venski kanal;
- poleg drugih običajnih nujnih ukrepov je treba poskrbeti za Trendelenburgov položaj (spuščena glava in trup), prehodnost dihal in dajanje kisika;
- če je potrebno, je treba uvesti nadaljnje meritve, po potrebi tudi intenzivno nego (poleg tega dajanje noradrenalina, substitucija volumna, glukokortikoidov).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, sulfonamidi, enokomponentna zdravila.

Oznaka ATC: C03CA01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamika

Furosemid je kemično 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilna kislina.

Spada med najmočnejše diuretike. Učinkuje v debelem ascendentnem kraku Henlejeve zanke nefrona. Prevladuje stališče, da učinkuje tako, da zavira vzporedni prenos Na^+ , K^+ in Cl^- ionov, ko se vrine v sistem na luminalni strani epitelijskih celic. Ponovna absorpcija teh ionov se zato ustavi in s tem njihovo večje izločanje, to pa se zgodi tudi s kalcijevimi in z magnezijevimi ioni. Temelj diuretičnega učinka je izločanje elektrolitov, na katere se veže voda. V manjši skupini zdravih prostovoljcev so ugotovili, da je natriuretični učinek peroralno in intravenozno danega furosemida pri moških večji kot pri ženskah.

Furosemid akutno sproži povečano izločanje sečne kisline, pri dolgotrajni uporabi pa se lahko zaradi »tekmovalja« za isti prenos v proksimalnem tubulu pojavi hiperurikemija (posledica zmanjšane izločanja sečne kisline).

Furosemid poveča pretok krvi skozi ledvice, kar je za diurezo pomembno. Domnevajo, da je to posledica vpliva na prostaglandine. Znano je namreč, da nesteroidni antirevmatiki, ki zavirajo prostaglandine, zmanjšajo diuretični učinek furosemida.

Akutni učinek furosemida je tudi razširitev sistemskih ven in s tem zadrževanje večje količine krvi v venskem sistemu, kar hitro zmanjša pljučni kapilarni tlak in polnitev levega dela srca (preload). Ta učinek se pojavi prej kot diureza, kar je pomembno pri nujnih primerih, npr. pljučnem edemu. Zgodnji venodilatacijski učinek diuretika lahko pripišemo sproščanju prostaglandinov, začetni presorni učinek, ki se kaže s povečanjem perifernega žilnega upora, pa renin-angiotenzinskemu sistemu.

Furosemid zmanjša hitrost prenosa glukoze v maščobnem tkivu, v skeletnih mišicah pa zavira fosforilacijo glukoze in glikolizo. Zdi se tudi, da zavira več pomembnih glikolitičnih encimov (piruvatkinazo, heksokinazo, fosfofruktokinazo). Negativni učinek furosemida na presnovo glukoze je precej manjši kot pri tiazidnih diuretikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira približno 60 % odmerka furosemida.

Po običajnih odmerkih je največja plazemska koncentracija 2,3 do 25,6 µg/ml.

Zmanjša se v dveh fazah: razpolovna doba prve faze je 7 minut, druge pa 30 do 120 minut. Podaljša se pri zastojni srčni insuficienci in ledvični insuficienci (pri hudi na 4 do 6 ur), pri starejših in nedonošenčkih.

Diureza se pojavi v prvi uri, učinek je največji uro do dve po zaužitju, traja pa 6 do 8 ur.

Po i.v. uporabi se pojavi diureza v 5 minutah, učinek je največji po 20 do 60 minutah in mine 2 uri po uporabi.

Po navedbah nekaterih raziskovalcev hrana zmanjšuje biološko uporabnost furosemida. Absorpcija je pri kompenziranih bolnikih večja kot pri nekompenziranih. Absorpcija peroralno danega furosemida je lahko pri bolnikih z jetrno cirozo zelo upočasnjena, zato je priporočena i.v. uporaba.

Po intravenoznem injiciranju se učinki furosemida vidni v 5 minutah in trajajo približno 2 uri.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 91 do 99 % furosemida. Vezava je manjša pri bolnikih z uremijo, nefrotskim sindromom, jetrno cirozo, hipoalbuminemijo, hiperbilirubinemijo in pri starejših. Furosemid prehaja skozi placentu in v mleko. Porazdelitveni volumen pri odraslih je 0,18 do 0,7 l/kg, povečan je pri bolnikih z jetrno cirozo in nefrotskim sindromom.

Pri novorojenčkih, starih en dan do štiri mesece, je porazdelitveni volumen približno 0,24 l/kg.

Presnova

Furosemid se presnovi v jetrih.

Njegovi glavni presnovki so glukuronidi (acilglukuronid). Manjši del se ga v jetrih spremeni v 4-kloro-5-sulfamoilantranilno kislino. Kadar so odmerki zdravila veliki, jo zasledimo tudi v seču.

Izločanje

Furosemid in njegovi presnovki se hitro izločajo skozi ledvice z glomerulno filtracijo in sekrecijo v proksimalnih tubulih. Približno 60 % se ga izloči nespremenjenega, 20 % v obliki glukuronidov. Z žolčem in skozi črevesje se ga izloči manj kot 10 %.

Izčistek furosemida je 2 ml/min/kg. Bistveno manjši je pri bolnikih z ledvično insuficienco, pri starejših bolnikih in nedonošenčkih. S hemodializo se iz organizma odstrani le malo furosemida. Probenecid zelo zmanjša ledvični izčistek furosemida in njegovih presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutno toksičnost furosemida so določali na miših, podganah in psih. Pri vseh treh živalskih vrstah je pri peroralni uporabi LD₅₀ večja od 1.000 mg/kg, pri intravenozni pa med 300 in 680 mg/kg.

Toksičnost pri dolgotrajni uporabi

Med šestmesečno uporabo 10 mg/kg so se pri psih pojavile kalcifikacije in zarastline ledvičnega parenhima. Dolgotrajna uporaba 50 mg/kg furosemida je pri podganah povzročila degeneracijo tubulov.

Teratogenost, kancerogenost in mutagenost

V raziskavah na miših, podganah in zajcih (25 in 50 mg/kg) so ugotovili večje število splavov in nepojasnjenih primerov smrti brejih samic. Niti ena breja zajklja ni preživela, če je bil odmerek večji od 100 mg/kg. Incidenca hidronefroze fetusov se je povečala.

Kancerogenost furosemida so preučevali na miših in podganah in ugotovili majhno, toda statistično pomembno povečanje incidence karcinoma mamilarne žleze pri mišjih samicah, vendar je bil odmerek 17,5-krat večji od odmerka pri ljudeh (600 mg/dan).

Mutageni učinek furosemida so preučevali na večjem številu modelov.

Kromosomske poškodbe so opazili le v celicah kitajskih hrčkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidroksid,
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507),

voda za injekcije,
natrijev klorid.

6.2 Inkompatibilnosti

Injekcije je treba pred uporabo natančno pregledati, da bi ugotovili, ali je raztopina bistra, ne vsebuje oborine in ni spremenila barve. Če je videz spremenjen, injekcij ne smemo uporabiti.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo uporabite takoj po odprtju!

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C. Ne shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Edemid raztopina za injiciranje, če opazite oborino ali spremembo barve.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula iz rjavega cevne stekla I. hidrolitske skupine. Zdravilo je na voljo v škatli s 5 ampulami z 2 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebina ampule je že pripravljena za uporabo.

Injekcije je treba pred uporabo natančno pregledati, da bi ugotovili, ali je raztopina bistra, ne vsebuje oborine in ni spremenila barve. Če je videz spremenjen, injekcij ne smemo uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00524/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2.10.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 15.7.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 3. 2021