

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 10 mg furosemda u obliku furosemidnatrija. Jedna ampula s 2 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg furosemda u obliku furosemidnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ampula sadrži 0,305 mmol (7,02 mg) natrija (vidjeti dio 4.4.)

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju je bistra, bezbojna ili slabo žućkasta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju indicirana je u slučajevima u kojima se oralnom primjenom furosemda ne postiže dostatna diureza ili u slučajevima u kojima nije moguća oralna primjena:

- edemi i/ili ascites uslijed bolesti srca ili jetre
- edemi uslijed bolesti bubrega
- edemi nastali uslijed opeklina
- plućni edem (npr. akutna insuficijencija srca)
- adjuvantna mjera kod edema mozga
- oligurija uslijed gestoze, eventualno nakon nadoknade volumena (edemi i/ili hipertenzija kod gestoza nisu indikacija!)
- hipertenzivna kriza (među ostalim terapijskim mjerama).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje furosemda mora biti prilagođeno individualnim potrebama pojedinog bolesnika, a na osnovu kliničkog odgovora. Uvijek treba primjenjivati minimalnu učinkovitu dozu za postizanje željenog učinka.

Sljedeće smjernice vrijede za doziranje odraslih osoba:

*Edem i/ili ascites uslijed bolesti srca ili jetre*

Uobičajena početna doza je 2 – 4 ml (što odgovara 20 – 40 mg furosemida) intravenski. Kod edema koji se teško resorbiraju, u odgovarajućim vremenskim razmacima, može se ponoviti doziranje do nastupa odgovarajuće diureze.

*Edemi uslijed bolesti bubrega*

Uobičajena početna doza je 2 – 4 ml (što odgovara 20 – 40 mg furosemida) intravenski. Kod edema koji se teško resorbiraju, u odgovarajućim se vremenskim razmacima može ponoviti doziranje do nastupa odgovarajuće diureze.

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

*Edemi nastali uslijed opekline*

Dnevna i/ili pojedinačna doza može biti između 4 i 10 ml (što odgovara 40 – 100 mg furosemida), u iznimnim slučajevima, kod ograničene bubrežne funkcije, mogu se primijeniti doze do 25 ml (što odgovara 250 mg furosemida).

Prije primjene FURSEMID 20 mg/2 ml otopine za injekciju potrebno je nadoknaditi smanjeni intravaskularni volumen.

*Edem pluća (npr. kod akutne srčane insuficijencije)*

Primjena u kombinaciji s drugim terapijskim mjerama. Početna doza je 2 – 4 ml (što odgovara 20 – 40 mg furosemida) intravenski. Ako izostane povećanje diureze, potrebno je ponavljanje doziranja nakon 30 – 60 minuta, eventualno s dvostrukom dozom.

*Kao adjuvantna mjera kod edema mozga*

Dnevna i/ili pojedinačna doza može biti između 4 i 10 ml (što odgovara 40 – 100 mg furosemida), u iznimnim slučajevima, kod ograničene bubrežne funkcije, mogu se primijeniti doze do 25 ml (što odgovara 250 mg furosemida).

*Oligurija uslijed gestoze*

Stroga indikacija!

Prije primjene FURSEMID 20 mg/2 ml otopine za injekciju potrebno je nadoknaditi smanjeni intravaskularni volumen.

Doziranje se može kretati u rasponu između 1 i 10 ml (što odgovara 10 – 100 mg furosemida) dnevno.

Edemi i/ili hipertenzija kod gestoza nisu indikacija za primjenu FURSEMID 20 mg/2 ml otopine za injekciju!

*Hipertenzivna kriza*

2 – 4 ml (odgovara 20 – 40 mg furosemida) FURSEMID otopine za injekciju uz druge terapijske mjere.

*Pedijatrijska populacija*

U dojenčadi i djece mlađe od 15 godina preporučuje se parenteralna primjena furosemida samo iznimno, u slučaju hitnih stanja. Prosječna dnevna doza iznosi 0,5 mg furosemida/kg tjelesne

težine. U iznimnim slučajevima može se intravenski primijeniti do 1 mg furosemida/kg tjelesne težine.

#### Način primjene

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju u pravilu se primjenjuje intravenski. U iznimnim slučajevima, u kojima nije moguća oralna i intravenska primjena, FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju može se primijeniti intramuskularno, ali ne u akutnim stanjima (npr. kod edema pluća) i ne u višim dozama.

Prilikom intravenske primjene furosemid se mora davati polako, ne smije se primijeniti više od 0,4 ml otopine za injekcije u minuti (što odgovara 4 mg furosemida).

U bolesnika s uznapređovalom bubrežnom insuficijencijom (kreatinin u serumu >5 mg/dl) brzina primjene ne smije biti veća od 0,25 ml otopine za injekciju po minuti (što odgovara 2,5 mg furosemida po minuti).

U bolesnika u kojih je potrebno povećanje doze na 25 ml (što odgovara 250 mg furosemida), lijek treba aplicirati putem perfuzora.

Po potrebi se otopina za injekcije može razrijediti izotoničnom otopinom natrijevog klorida.

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju ne smije se injicirati zajedno s drugim lijekovima u „mješovitoj injekciji“.

Treba pripaziti da se pH vrijednost gotove otopine za injekcije kreće u rasponu od slabo alkalne do neutralne (pH vrijednost ne ispod 7). Kisele otopine se ne smiju koristiti, budući da može nastupiti precipitacija djelatne tvari (vidjeti dio 6.2.).

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka nakon rekonstitucije dokazana je do 24 sata pri temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba uporabiti odmah. Ako se gotovi pripravak ne potroši odmah, korisnik je odgovoran za trajanje i uvjete čuvanja.

Da bi se postigla optimalna učinkovitost i spriječila deregulacija, prednost treba dati kontinuiranoj infuziji furosemida u odnosu na ponovljeno davanje injekcija.

Furosemid se primjenjuje intravenski samo kada oralna primjena nije moguća ili je nedjelotvorna (npr. kod loše crijevne apsorpcije) te u akutnim stanjima. Nakon što se uspostavi stabilno stanje bolesnika treba uvesti oralnu primjenu lijeka.

Trajanje liječenja ovisi o prirodi i težini bolesti.

### **4.3. Kontraindikacije**

Furosemid je kontraindiciran kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar, sulfonamide (moguća je križna alergijska reakcija na furosemid) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- insuficijencije bubrega s anurijom koja ne odgovara na terapiju furosemidom
- hepatičke kome ili pretkome povezane s hepatičkom encefalopatijom
- teške hipokalijemije

- teške hiponatrijemije
- hipovolemije ili dehidracije
- dojilja.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebno pažljivo treba nadzirati bolesnike kod:

- hipotenzije
- manifestne ili latentne šećerne bolesti (redovna kontrola šećera u krvi)
- gihta (redovna kontrola serumske vrijednosti mokraćne kiseline)
- opstrukcije mokraćnog sustava (npr. u bolesnika s hipertrofijom prostate, hidronefroze, ureterostenoze)
- hipoproteinemije, npr. u bolesnika s nefrotskim sindromom (potrebno je vrlo oprezno titrirati dozu lijeka)
- hepatorenalnog sindroma (brza, progresivna bubrežna insuficijencija povezana s teškom bolešću jetre, npr. ciroza jetre)
- povećanog rizika od naglog pada krvnog tlaka, npr. bolesnici s cerebrovaskularnim poremećajem ili koronarnom bolešću.

Simptomatska hipotenzija koja dovodi do omaglice, nesvjestice ili gubitka svijesti može se javiti kod bolesnika liječenih furosemidom, posebice kod starijih, kod bolesnika na drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i bolesnika s drugim medicinskim stanjima koja su rizik za hipotenziju.

Pažljivo treba nadzirati nedonoščad (zbog mogućeg razvoja nefrokalcinoze i nefrolitijaze; neophodno je praćenje bubrežne funkcije i ultrazvučni pregled bubrega).

U nedonoščadi s respiratornim distres sindromom, liječenje furosemidom u prvim tjednima života može uzrokovati češću pojavu perzistirajućeg *ductus arteriosus* Botalli.

Kod bolesnika s poremećajima mikcije (npr. kod hipertrofije prostate) furosemid se smije primjenjivati samo ako diureza nije poremećena jer iznenadna poliurija može uzrokovati retenciju urina s proširenjem mokraćnog mjehura.

Furosemid povećava izlučivanje natrija i klorida te, posljedično, vode. Povećano je izlučivanje i ostalih elektrolita (naročito kalija, kalcija i magnezija). Potrebno je redovito pratiti serumske vrijednosti elektrolita jer kod primjene furosemida, zbog povećanog izlučivanja elektrolita, često dolazi do poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita.

Kod dugotrajnog liječenja furosemidom potrebno je redovito pratiti serumske vrijednosti elektrolita (naročito kalija, natrija i kalcija), bikarbonata, kreatinina, uree, mokraćne kiseline te glukoze u krvi.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s visokim rizikom od poremećaja ravnoteže elektrolita ili u slučaju većeg gubitka tjelesne težine (npr. zbog povraćanja, proljeva ili pretjeranog znojenja). Hipovolemiju ili dehidraciju te značajne promjene ravnoteže elektrolita, kao i acidobaznu ravnotežu treba korigirati, zbog čega će možda biti potrebno privremeno prekinuti liječenje.

Nastanak poremećene ravnoteže elektrolita može uzrokovati sama bolest (npr. ciroza jetre, insuficijencija srca), istodobna primjena lijekova (vidjeti dio 4.5.) i prehrana.

Gubitak tjelesne težine uzrokovan povećanim mokrenjem ne smije biti veći od 1 kg na dan, neovisno o količini izlučene mokraće.

Potreban je oprez kod određivanja doze u bolesnika s nefrotskim sindromom zbog opasnosti od vrlo česte pojave nuspojava.

#### Istodobna primjena s risperidonom

U placebom kontroliranim ispitivanjima s risperidonom u starijih bolesnika s demencijom zabilježena je veća incidencija smrtnosti u bolesnika koji su istodobno liječeni furosemidom i risperidonom (7,3%, srednja dob 89 godina, raspon 75 – 97 godina) nego u bolesnika liječenih samo risperidonom (3,1%, srednja dob 84 godine, raspon 70 – 96 godina) ili samo furosemidom (4,1%, srednja dob 80 godina, raspon 67 – 90 godina). Istodobna primjena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazida u malim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Točan patofiziološki mehanizam za objašnjenje ovih nalaza nije identificiran, niti je zabilježen dosljedan obrazac uzroka smrti. Ipak, prije odluke o istodobnoj primjeni risperidona i furosemida odnosno drugih snažnih diuretika, potreban je oprez te pažljiva procjena rizika i koristi takve kombinacije lijekova.

U bolesnika koji su istodobno uzimali druge diuretike i risperidon nije zabilježena povećana incidencija smrtnosti. Neovisno o liječenju, dehidracija je bila glavni čimbenik rizika za smrtnost, zbog čega je treba izbjegavati u starijih bolesnika s demencijom (vidjeti dio 4.3.).

Zbog uzimanja furosemida, rezultat antidoping testa može biti pozitivan. Također, primjena furosemida kao doping sredstva nosi rizik po zdravlje.

FURSEMID 20 mg/2 ml otopina za injekciju sadrži 0,305 mmol natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena glukokortikosteroida, karbenoksolona ili laksativa može dovesti do povećanog gubitka kalija te do razvoja hipokalijemije. Sladić može imati isti učinak kao karbenoksolon ukoliko se primjenjuje u velikim količinama.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (kao npr. indometacin ili acetilsalicilatna kiselina) mogu smanjiti učinak furosemida. U bolesnika s hipovolemijom ili dehidriranih bolesnika na terapiji furosemidom, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega.

Probenecid, metotreksat i drugi lijekovi, koji se kao i furosemid, izlučuju tubularnom sekrecijom, mogu smanjiti učinak furosemida.

Diuretski učinak furosemida može biti smanjen kod istodobne primjene fenitoina.

Oprez je potreban kod istodobne primjene furosemida i srčanih glikozida, jer u slučaju razvoja hipokalijemije i/ili hipomagnezijemije, furosemid može povećati osjetljivost miokarda na srčane glikozide.

Kod poremećaja ravnoteže elektrolita te kod istodobne primjene furosemidna i lijekova koji mogu produljiti QT interval (npr. terfenadin, neki antiaritmici 1. i 3. skupine) povećava se opasnost od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*).

Toksičnost salicilata, primijenjenih u višim dozama, može se povećati kod istodobne primjene s furosemidom.

Furosemid može povećati štetne učinke nefrotoksičnih lijekova (npr. antibiotika, kao što su cefalosporini, aminoglikozidi, polimiksini). Istodobna primjena furosemidna i visokih doza određenih cefalosporina može dovesti do poremećaja bubrežne funkcije.

Furosemid može pojačati ototoksični učinak aminoglikozida (npr. kanamicin, gentamicin, tobramicin) i drugih ototoksičnih lijekova. Zbog mogućeg ireverzibilnog oštećenja sluha kombinaciju ovih lijekova treba izbjegavati.

Kod istodobne primjene cisplatina s furosemidom postoji rizik oštećenja sluha. Također, kako se ne bi povećala nefrotoksičnost cisplatina, u slučajevima kada je potrebno postići pojačanu diurezu tijekom liječenja cisplatinom, furosemid se smije dati samo u niskim dozama (npr. 40 mg u bolesnika s urednom funkcijom bubrega) i u bolesnika s normalnom ravnotežom tekućine.

Istodobna primjena furosemidna s litijem može povećati kardiotoksični i neurotoksični učinak litija, zbog njegove smanjene sekrecije. Zbog toga, razine litija u plazmi treba pažljivo pratiti u bolesnika koji dobivaju ovu kombinaciju.

Kod istodobne primjene antihipertenzivnih lijekova, diuretika ili drugih lijekova koji potencijalno mogu sniziti krvni tlak s furosemidom, može se očekivati još veći pad krvnog tlaka. Značajan pad krvnog tlaka, šok i narušavanje renalne funkcije, uključujući i zatajenje bubrega, zabilježeni su u bolesnika kod istodobne primjene diuretika i ACE inhibitora ili diuretika i antagonista angiotenzin II receptora nakon primijenjene prve doze ili prve povećane doze. Prije uvođenja ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora u terapiju ili povećanja primijenjene doze ovih lijekova, doziranje furosemidna treba privremeno prekinuti ili reducirati tijekom najmanje tri dana.

Furosemid može smanjiti izlučivanje probenecida, metotreksata i drugih lijekova koji se kao i furosemid izlučuju tubularnom sekrecijom. Visoke doze ovih lijekova i furosemidna, mogu povećati njihove razine u serumu kao i rizik od nuspojava.

Furosemid može pojačati učinak teofilina ili mišićnih relaksansa tipa kurare.

Učinak antidijabetika i hipertenzivni učinak simpatomimetika (kao npr. adrenalina i noradrenalina) može se smanjiti kod istodobne primjene s furosemidom.

U bolesnika liječenih risperidonom potreban je oprez, a rizike i koristi kombinacije ili istodobnog liječenja s furosemidom ili s drugim snažnim diureticima nužno je razmotriti (vidjeti dio 4.4.).

### Druge interakcije

Istodobna primjena ciklosporina A i furosevida povezana je s povećanim rizikom pojave uričnog artritisa (gihta) koji nastaje kao posljedica hiperuricemije uzrokovane furosemidom i smanjenog izlučivanja urata uzrokovanog ciklosporinom.

U bolesnika s visokim rizikom za nastanak kontrastom inducirane nefropatije, furosemid može dovesti do veće incidencije pogoršanja funkcije bubrega nakon primjene kontrastnog sredstva u usporedbi s visokorizičnim bolesnicima koji su primili samo intravensku hidraciju prije nego što su dobili radiokontrastno sredstvo.

U nekih je bolesnika primijećeno crvenilo uz osjećaj vrućine, intenzivno znojenje, agitacija, mučnina, povećanje krvnog tlaka i tahikardija nakon intravenske primjene furosevida unutar 24 sata od primjene kloralhidrata, zbog čega se ne preporučuje istodobna primjena kloralhidrata i furosevida.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Furosemid se tijekom trudnoće treba primjenjivati samo kada je to neophodno te isključivo tijekom kratkog razdoblja jer prolazi placentu.

Diuretici se, općenito, ne preporučuju za liječenje edema i hipertenzije u trudnoći, jer smanjuju perfuziju placente, a time i intrauterini rast. U slučaju primjene furosevida u trudnoći, treba pratiti razvoj ploda.

Ako je tijekom trudnoće, zbog liječenja insuficijencije srca ili bubrega neophodno primijeniti furosemid, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti elektrolita, hematokrita, kao i razvoj ploda. Kod primjene furosevida može doći do istiskivanja bilirubina iz veze s bjelančevinama što povećava rizik od pojave nuklearnog ikterusa u slučaju hiperbilirubinemije.

Furosemid prolazi placentarnu pregradu i u krvi pupkovine može postići 100%-tnu koncentraciju seruma majke. Do sada nije dokazano da primjena furosevida u ljudi može uzrokovati malformacije. Međutim, ne postoje dostatna iskustva za konačnu ocjenu eventualnog štetnog djelovanja na embrij/fetus. U maternici, furosemid može u plodu stimulirati stvaranje mokraće. U nedonoščadi je primijećena urolitijaza nakon primjene furosevida.

### Dojenje

Furosemid se izlučuje u majčino mlijeko i inhibira laktaciju. Ne smije se primjenjivati u žena koje doje. Ako je potrebno liječenje furosemidom, dojenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3.).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zbog individualnih razlika u reagiranju na lijek, sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu, rada sa strojevima ili rada na visinama može se smanjiti. To je posebno izraženo na početku liječenja, u slučaju povećanja doze ili u kombinaciji s alkoholom.

## **4.8. Nuspojave**

Sljedeće kategorije korištene su pri klasifikaciji učestalosti nuspojava:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Podaci o učestalosti nuspojava temelje se na podacima iz literature i odnose se na ispitivanja u kojima je sudjelovalo ukupno 1387 bolesnika s različitim indikacijama i primjenom različitih doza furosemida.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

*Često*: hemokoncentracija (u slučaju pojačane diureze).

*Manje često*: trombocitopenija.

*Rijetko*: eozinofilija, leukopenija.

*Vrlo rijetko*: hemolitička anemija, aplastična anemija, agranulocitoza.

Simptomi agranulocitoze mogu uključivati vrućicu sa zimicom, promjene na sluznici i grlobolju.

#### Poremećaji imunološkog sustava

*Manje često*: alergijske reakcije na koži i sluznicama (vidjeti dio Poremećaji kože i potkožnog tkiva).

*Rijetko*: teške anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije kao što je anafilaktički šok (vidjeti u dijelu 4.9.).

Prvi znakovi šoka uključuju kožne reakcije kao što su crvenilo ili urtikarija, glavobolju, znojenje, mučninu i cijanozu.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane (vidjeti dio 4.4.)

*Vrlo često*: poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući simptomatski), dehidracija, hipovolemija (naročito u starijih bolesnika).

*Često*: hiponatrijemija i hipokloremija (naročito u slučaju smanjenog unosa natrijevog klorida), hipokalijemija (naročito ako je smanjen unos kalija i/ili je istodobno povećan gubitak, kao rezultat primjerice povraćanja ili kroničnog proljeva) i napad gihta.

*Manje često*: smanjena tolerancija glukoze, hiperglikemija. U bolesnika s manifestnom šećernom bolešću može doći do pogoršanja metaboličkog stanja. Latentna šećerna bolest može postati manifestna (vidjeti dio 4.4.).

*Nepoznato*: hipokalcijemija, hipomagnezijemija, metabolička alkalozna, pseudo-Bartterov sindrom (povezan sa zloupotrebom i/ili kroničnom primjenom furosemida).

Simptomi koji se javljaju uz hiponatrijemiju uključuju apatiju, grčeve, gubitak apetita, slabost, omamljenost, povraćanje i konfuziju.

Hipokalijemija se može manifestirati neuromuskularnim simptomima (mijastenija, parestezija, pareza), intestinalnim (povraćanje, konstipacija, meteorizam), renalnim (poliurija, polidipsija) i kardijalnim simptomima (smetnje stvaranja i provođenja podražaja).

Veliki gubici kalija mogu dovesti do paralitičkog ileusa ili poremećaja svijesti pa sve do kome.

U rijetkim slučajevima hipokalcijemija može uzrokovati tetaniju.

Tetanija ili srčane aritmije opažene su rijetkim slučajevima kao rezultat hipomagnezijemije.



#### Poremećaji živčanog sustava

*Često:* hepatička encefalopatija u bolesnika s insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3.).

*Rijetko:* parestezije.

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

#### Poremećaji uha i labirinta

*Manje često:* gluhoća (ponekad ireverzibilna), oštećenje sluha, uglavnom reverzibilno, naročito u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili hipoproteinemijom (npr. kod nefrotičkog sindroma) i/ili kod izrazito brze intravenske primjene lijeka. Nakon oralne ili intravenske primjene zabilježeni su slučajevi gluhoće koji su dijelom bili ireverzibilni.

*Vrlo rijetko:* tinitus.

#### Krvožilni poremećaji

*Vrlo često* (kod intravenske infuzije): hipotenzija, uključujući ortostatski sindrom (vidjeti dio 4.4.).

*Rijetko:* vaskulitis.

*Nepoznato:* tromboza (naročito u starijih bolesnika).

Prekomjerna diureza može uzrokovati smetnje krvotoka (sve do cirkulatornog kolapsa), osobito u starijih bolesnika i djece koji se mogu očitovati kao hipotenzija, glavobolja, omaglica i smetnje vida, suha usta i žeđ, i poremećaji ortostatske regulacije.

#### Poremećaji probavnog sustava

*Manje često:* mučnina.

*Rijetko:* povraćanje, proljev.

*Vrlo rijetko:* akutni pankreatitis.

#### Poremećaji jetre i žuči

*Vrlo rijetko:* intrahepatička kolestaza.

#### Poremećaji kože i potkožnog sustava

*Manje često:* fotoosjetljivost, urtikarija, svrbež, osip, purpura, ekfolijativni dermatitis i *erythema multiforme*, pemfigoid, bulozni dermatitis.

*Nepoznato:* Stevens–Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS, engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Često:* povećanje volumena urina.

*Rijetko:* tubulointersticijski nefritis.

*Nepoznato:* simptomi opstrukcije mokraćnog sustava (npr. u bolesnika s hipertrofijom prostate, hidronefrozom, ureterostenozom) do retencije urina sa sekundarnim komplikacijama (vidjeti dio 4.4.), nefrokalcinoza/nefrolitijaza u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4.), zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.5.).

### Pretrage

*Vrlo često*: porast serumske razine triglicerida, povišena vrijednost kreatinina u krvi.

*Često*: povećana razina kolesterola u krvi, povećana razina mokraćne kiseline u krvi.

*Vrlo rijetko*: porast razine jetrenih transaminaza.

*Nepoznato*: povišena razina natrija u urinu, povišena razina klorida u urinu, povišena razina uree u krvi.

### Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

*Nepoznato*: povećani rizik za pojavu perzistirajućeg *ductus arteriosus* Botalli, ukoliko se furosemid primjenjuje u nedonoščadi u prvim tjednima života.

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Rijetko*: vrućica.

*Nepoznato*: nakon i.m. injekcije pojava lokalne reakcije kao što je bol.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Website: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi predoziranja

Klinička slika akutnog ili kroničnog predoziranja furosemidom ovisi o količini izgubljene tekućine i elektrolita. Predoziranje može dovesti do hipotenzije, poremećaja ortostatske regulacije, poremećaja ravnoteže elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija, hipokloremija) ili alkaloze. U slučaju velikog gubitka tekućine može doći do hipovolemije, dehidracije, cirkulatornog kolapsa i hemokoncentracije sa sklonošću trombozi. Brzi gubitak tekućine i elektrolita može dovesti do stanja delirija. U rijetkim slučajevima može doći do anafilaktičkog šoka (simptomi: iznenadno i izrazito znojenje, mučnina, cijanoza, izrazita hipotenzija, poremećaji svijesti do kome, itd.).

### Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja ili kod pojave znakova hipovolemije (hipotenzija, poremećaj ortostatske regulacije) potrebno je odmah prekinuti liječenje furosemidom.

Uz praćenje vitalnih parametara nužno je vršiti opetovane kontrole ravnoteže tekućine i elektrolita, acidobazne ravnoteže, šećera u krvi i tvari koje se obično izlučuju urinom, uz korekciju nepravilnosti po potrebi.

U bolesnika s poremećajem mokrenja (npr. hipertrofija prostate), mora se osigurati nesmetano mokrenje jer iznenadna poliurija može uzrokovati retenciju urina s proširenjem mokraćnog mjehura.

*Liječenje u slučaju hipovolemije*: povećanje tekućine.

*Liječenje u slučaju hipokalijemije*: nadoknada kalija.

*Liječenje u slučaju cirkulacijskog kolapsa:* Trendelenburgov položaj, terapija šoka ako je potrebno.

#### *Intenzivno liječenje anafilaktičkog šoka*

Kod prvih znakova anafilaktičkog šoka (npr. kožne reakcije preosjetljivosti kao što su urtikarija ili crvenilo, nemir, glavobolja, iznenadno i izrazito znojenje, mučnina, cijanoza) potrebno je:

- prekinuti injekciju/infuziju, ali omogućiti intravenski pristup za primjenu lijekova
- osim općih mjera intenzivnog liječenja, položiti bolesnika s glavom i gornjim dijelom tijela nagnutim prema dolje, osigurati prohodnost dišnih putova, dati kisik!
- po potrebi uvesti druge mjere, uključujući intenzivno liječenje (primjena epinefrina, nadoknada tekućine, glukokortikoidi).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: diuretici; sulfonamidi, čisti.

ATK oznaka: C03CA01.

Furosemid je jak diuretik Henleove petlje brzog i kratkog djelovanja. Djeluje u uzlaznom kraku Henleove petlje blokirajući  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  suprijenosnik čime se inhibira reapsorpcija ovih iona.

Zbog djelovanja furosemida ne apsorbira se do 35% natrija izlučenog glomerularnom filtracijom. Uslijed pojačanog sekundarnog izlučivanja natrija, zbog osmotskog gradijenta, dolazi do pojačanog izlučivanja urina i pojačanog lučenja  $\text{K}^+$  u distalnim tubulima. Pojačano je i izlučivanje  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Ca}^{2+}$ . Osim gubitka navedenih elektrolita, dolazi i do smanjenog izlučivanja urične kiseline i poremećaja acidobazne ravnoteže u smjeru metaboličke alkaloze.

Furosemid prekida tubuloglomerularni povratni mehanizam u području *macula densa* tako da saluretička učinkovitost nije smanjena.

Stimulacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron ovisi o dozi furosemida. U slučaju srčane insuficijencije, furosemid uzrokuje dilataciju venskog sustava i time smanjuje srčano opterećenje. Ovaj rani vaskularni učinak posredovan je prostaglandinom i zahtjeva održanu bubrežnu funkciju te aktivaciju sustava renin-angiotenzin-aldosteron kao i neprekinutu sintezu prostanglandina.

Furosemid ima antihipertenzivni učinak jer utječe na pojačano izlučivanje natrijevog klorida, smanjuje učinak vazokonstriktornih podražaja na glatke mišićne stanice krvnih žila te reducira volumen krvi.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon intravenske primjene, lijek počinje djelovati nakon 2-15 minuta.

### Distribucija

Za proteine plazme veže se više od 95% lijeka; u slučaju bubrežne insuficijencije vezanje za proteine plazme može se smanjiti i do 10%. Relativni volumen distribucije iznosi 0,2 l/kg tjelesne težine (0,8 l/kg tjelesne težine u novorođenčadi).

### Biotransformacija i eliminacija

Vrlo malo (otprilike 10%) primijenjenog furosemida podliježe metabolizmu u jetri te se u velikoj mjeri izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Dvije trećine lijeka izlučuje se urinom, a jedna trećina se izlučuje putem žuči, odnosno putem stolice. Prosječni poluvijek eliminacije pri normalnoj bubrežnoj funkciji iznosi 60 minuta, dok u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom faza eliminacije može se produljiti i do 24 sata.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Akutna oralna toksičnost bila je niska u svih ispitivanih životinjskih vrsta. U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima i psima utvrđene su bubrežne promjene (između ostalih fibrozna degeneracija i bubrežna kalcifikacije).

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja genetske toksikologije nisu pokazala klinički relevantne dokaze o genotoksičnom potencijalu furosemida.

U dugotrajnim ispitivanjima na miševima i štakorima nije bilo relevantnih pokazatelja kancerogenog potencijala furosemida.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod primijene visokih doza furosemida u fetusa štakora dolazi do smanjenog broja glomerula, koštanih anomalija lopatice, nadlaktične kosti i rebara (izazvanih hipokalijemijom) te dolazi do hidronefroze u fetusa miševa i zečeva.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Natrijev klorid  
Natrijev hidroksid  
Kloridna kiselina, koncentrirana  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

#### *Parenteralna primjena*

Budući je furosemid inkompatibilan s velikim brojem lijekova, otopina za injekcije ne smije se miješati s drugim lijekovima, kao ni s otopinama za infuziju čiji je pH niži od 5,5.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi 10-25°C, zaštićeno od svjetlosti. Ne odlagati u hladnjak.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

5 staklenih ampula s 2 ml otopine za injekcije.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-471337898

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23.10.1972.  
Datum posljednje obnove: 28.08.2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2016.