

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Furosemide Kabi 20 mg/2 ml roztwór do iniekcji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulka po 2 ml zawiera 20 mg furosemidu (*Furosemidum*) co odpowiada 10 mg furosemidu w 1 ml.

Zawartość sodu w ampulce: 7,4 mg (3,7 mg w ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do iniekcji.

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Obrzęk i (lub) wodobrzusze spowodowane chorobami serca lub wątroby.
- Obrzęk spowodowany chorobami nerek (w przypadku zespołu nerczycowego należy w pierwszej kolejności leczyć chorobę podstawową).
- Obrzęk płuc (np. w przypadku ostrej niewydolności serca).
- Przełom nadciśnieniowy (jako uzupełnienie innego postępowania leczniczego).

Pozajelitowe podawanie furosemidu wskazane jest w przypadkach, w których wymagana jest szybka i skuteczna diureza, a podanie doustne jest niemożliwe lub nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ogólnie

Zawsze należy stosować najmniejszą dawkę, zapewniającą pożądaną reakcję.

Czas leczenia powinien być ustalony przez lekarza, w zależności od rodzaju i stopnia nasilenia choroby.

Pozajelitowe podanie furosemidu jest wskazane w przypadkach, w których podanie doustne jest niemożliwe lub nieskuteczne (np. w przypadku zmniejszonego wchłaniania jelitowego) lub, gdy niezbędne jest szybkie działanie leku. Jeżeli lek podawany jest pozajelitowo, zaleca się rozpoczęcie podawania doustnego tak szybko, jak to możliwe.

Aby osiągnąć maksymalną skuteczność i zapobiec przeciwnemu działaniu zaleca się podawanie furosemidu we wlewie ciągłym zamiast w powtarzanych bolusach.

Kiedy niemożliwe jest podawanie furosemidu we wlewie ciągłym, w celu kontynuowania leczenia po podaniu jednej lub kilku dawek w szybkim bolusie, korzystniej jest podać kilka małych dawek

w krótkich odstępach czasu (co około 4 godziny) niż podawać w bolusie większe dawki w dłuższych odstępach czasu.

Dożylnie furosemid należy podawać powoli, nie szybciej niż 4 mg na minutę oraz nie należy podawać innych produktów leczniczych w tej samej strzykawce.

Podanie domięśniowe furosemidu musi być ograniczone jedynie do wyjątkowych przypadków, kiedy niemożliwe jest doustne lub dożylnie podanie leku. Należy zaznaczyć, że domięśniowe podanie nie jest odpowiednie w stanach ostrych, takich jak obrzęk płuc.

W przypadku braku przeciwwskazań, zalecana dawka początkowa dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wynosi 20 do 40 mg (1 lub 2 ampułki), podawana dożylnie (bądź w wyjątkowych przypadkach domięśniowo); maksymalna dawka jest zależna od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Jeżeli wymagane jest zastosowanie większej dawki, należy ją zwiększać jednorazowo o 20 mg i nie podawać częściej niż co 2 godziny.

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

U dorosłych dawka jest określana następująco:

Obrzęk związany z przewlekłą i ostrą zastoinową niewydolnością serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 do 40 mg na dobę. W razie konieczności, dawkę można dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Dawka dobową powinna być podana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca, a w postaci bolusa w ostrej zastoinowej niewydolności serca.

Obrzęk związany z chorobami nerek

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

Jeżeli zastosowanie tej dawki nie powoduje pożądanego zwiększenia wydalania płynów, wówczas należy podać furosemid w ciągłym wlewie dożylnym, o początkowej szybkości 50 mg do 100 mg na godzinę.

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

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

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

Przełom nadciśnieniowy (jako uzupełnienie innego postępowania leczniczego)

Zalecana dawka początkowa w przełomie nadciśnieniowym wynosi 20 mg do 40 mg, podawana we wstrzyknięciu dożylnym w postaci bolusa. W razie konieczności, dawkę można dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Obrzęk związany z chorobami wątroby

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

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

Obrzęk płuc (w ostrej niewydolności serca)

Dawka początkowa furosemidu podawana dożylnie wynosi 40 mg. Jeżeli wymaga tego stan pacjenta, po 30 - 60 minutach można podać następną dawkę 20 mg do 40 mg furosemidu we wstrzyknięciu. Furosemid należy stosować jako uzupełnienie innego postępowania leczniczego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu Furosemide Kabi.

Pacjenci z niewydolnością nerek, ze skąpomoczem/bezmoczem, nie reagujący na leczenie furosemidem.

Niewydolność nerek spowodowana zatruciem substancjami nefrotoksycznymi lub hepatotoksycznymi.

Pacjenci w stanie przedśpiączkowym lub w stanie śpiączki na skutek encefalopatii wątrobowej.

Pacjenci z ciężką hipokaliemią, ciężką hiponatremią, hipowolemią z towarzyszącym lub nie niedociśnieniem tętniczym lub odwodnieniem.

Pacjenci z nadwrażliwością na sulfonamidy (np. pochodne sulfonilomocznika lub antybiotyki z grupy sulfonamidów).

Furosemid jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność w następujących przypadkach:

- Pacjenci z częściowym zwężeniem drogi odpływu moczu (np. pacjenci z przerostem gruczołu krokowego). Należy monitorować ilość wydalanego moczu.
- Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym lub ze zwiększonym ryzykiem w przypadku przedłużonego obniżenia ciśnienia tętniczego (pacjenci ze zwężeniem tętnic wieńcowych lub zwężeniem tętnic mózgu).
- Pacjenci z jawną lub utajoną cukrzycą lub zaburzeniami glikemii (konieczne jest regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi).
- Pacjenci z dną moczanową i hiperurykemią (należy regularnie monitorować stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi).
- Pacjenci z chorobami wątroby lub z zespołem wątrobowo-nerkowym (zaburzenia czynności nerek związane z ciężką chorobą wątroby).
- Hipoproteinemia (związana z zespołem nerczycowym; działanie furosemidu może być zmniejszone, a zwiększona jego ototoksyczność).
- Jednoczesne podawanie z solami litu (wymagane jest monitorowanie stężenia litu, patrz punkt 4.5).
- Ostra porfiria (podawanie diuretyków w ostrej porfirii uznaje się za niebezpieczne; należy zachować ostrożność).

Należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki w następujących przypadkach:

- Zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hiponatremia).
- Zaburzenia gospodarki wodnej, odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej, powodujące zapaść sercowo - naczyniową i możliwość wystąpienia zakrzepicy i zatoru, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, stosujących duże dawki preparatu.
- Ototoksyczność (jeżeli lek podawany jest z szybkością większą niż 4 mg/ml); jednoczesne podawanie z innymi preparatami ototoksycznymi może zwiększyć ryzyko jej wystąpienia, patrz punkt 4.5.
- Podawanie dużych dawek.
- Podawanie w postępujących i ciężkich chorobach nerek.
- Podawanie z sorbitolem. Jednoczesne podawanie obu substancji może powodować zwiększone odwodnienie (sorbitol może spowodować dodatkową utratę płynów wywołując biegunkę).
- Podawanie w toczniu rumieniowatym.
- Podawanie leków wydłużających odstęp QT.
- Wcześnieiki (możliwość wystąpienia wapnicy nerkowej/kamicy nerkowej; należy monitorować czynność nerek oraz przeprowadzać badania ultrasonograficzne).
U wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania, leczenie moczopędne z zastosowaniem furosemidu w pierwszych tygodniach życia może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego Botala.

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

Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie oraz inne znaczące zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub równowagi kwasowo – zasadowej.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampulce, co oznacza, że w zasadzie nie zawiera sodu.

Nadwrażliwość na światło: Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło związane ze stosowaniem diuretyków tiazydowych (patrz punkt 4.8). Jeżeli w trakcie stosowania leku wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeżeli konieczne jest ponowne

zastosowanie diuretyku tiazydowego, zaleca się osłonięcie powierzchni skóry narażonych na działanie światła słonecznego lub sztucznego UVA.

Sportowcy:

Należy zwrócić uwagę sportowców na fakt, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dać pozytywny wynik w testach dopingowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie nie zalecane

Lit

Furosemid może zmniejszać wydalanie litu, powodując nasilenie działania kardiotoksycznego oraz toksyczności litu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania, należy dokładnie monitorować stężenie litu we krwi oraz odpowiednio dostosować dawkę litu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Karbamazepina i aminoglutetymid

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny lub aminoglutetymidu może zwiększyć ryzyko wystąpienia hiponatremii.

Wodzian chloralu

W pojedynczych przypadkach, dożylne podanie furosemidu w ciągu 24 godzin przed podaniem wodzianu chloralu, może powodować nagłe zaczerwienienie twarzy, nadmierne pocenie się, niepokój, nudności, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi i tachykardię. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego podawania furosemidu i wodzianu chloralu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (diuretyki oraz inne leki obniżające ciśnienie krwi) może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania furosemidu.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) oraz antagoniści receptora angiotensyny II (ARA)

Działanie hipotensyjne i (lub) wpływ na nerki są nasilone w przypadku hipowolemii. Postępowanie należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie furosemidu trzy dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, lub można rozważyć jednoczesne stosowanie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę w małej dawce.

U pacjentów stosujących leki moczopędne może wystąpić nasilone niedociśnienie oraz pogorszenie czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić również po pierwszym jednoczesnym zastosowaniu lub po pierwszym podaniu dużych dawek inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II.

Tiazydy

Występuje diuretyczne działanie synergiczne, jako rezultat interakcji pomiędzy furosemidem i tiazydami.

Preparaty przeciwcukrzycowe

Może nastąpić zmniejszenie tolerancji glukozy, ponieważ furosemid może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych.

Metformina

Stężenie metforminy we krwi może być zwiększone przez furosemid. Metformina może natomiast zmniejszać stężenie furosemidu. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Kolestyramina i kolestypol

Preparaty te mogą zmniejszać biodostępność furosemidu.

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna)

Zmniejszenie stężenia potasu może zwiększać toksyczność naparstnicy; z tego powodu należy monitorować stężenie potasu.

Niektóre zaburzenia elektrolitowe mogą zwiększać toksyczność jednocześnie stosowanych leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT.

Fibraty

Podczas jednoczesnego stosowania może dojść do zwiększenia stężenia we krwi furosemidu i pochodnych kwasu fibrowego (np. klofibrat i fenofibrat) (szczególnie w przypadku hipoalbuminemii). Należy kontrolować nasilenie działania/toksyczności obu preparatów.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i duże dawki salicylanów

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, (w tym koksylb) mogą wywołać ostrą niewydolność nerek w przypadku występującej wcześniej hipowolemii oraz zmniejszać działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe furosemidu. Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek salicylanów występuje zwiększona skłonność do ich toksyczności, na skutek zmniejszonego wydalania z moczem lub zaburzeń czynności nerek.

Preparaty ototoksyczne (np. aminoglikozydy, cisplatyna)

Furosemid może nasilać działanie ototoksyczne niektórych leków, na przykład cisplatyny lub antybiotyków aminoglikozydowych, takich jak kanamycyna, gentamycyna i tobramycyna, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ może to doprowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń, leki te mogą być stosowane jednocześnie z furosemidem tylko w przypadku, kiedy istnieją wyraźne wskazania medyczne.

Preparaty nefrotoksyczne (np. polimyksyna, aminoglikozydy, organiczne związki platyny, leki immunosupresyjne, jodowe środki kontrastujące, foskarnet, pentamidyna)

Furosemid może nasilić działania niepożądane leków nefrotoksycznych (np. niektóre antybiotyki, takie jak: cefalorydyna, cefaleksyna, polimyksyna i aminoglikozydy).

Antybiotyki z grupy cefalosporyn – zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić u pacjentów leczonych furosemidem i dużymi dawkami niektórych cefalosporyn.

Istnieje ryzyko wystąpienia działania cytotoksycznego, jeżeli cisplatyna i furosemid podawane są jednocześnie. Ponadto działanie nefrotoksyczne cisplatyny może zostać nasilone, jeśli furosemid nie jest podawany w małych dawkach (np. 40 mg u pacjentów z prawidłową czynnością nerek) i u pacjentów z dodatnim bilansem płynowym, w celu wywołania wymuszonej diurezy podczas leczenia cisplatyną.

Leki wydalone w znacznym stopniu przez kanaliki nerkowe

Probenecyd, metotreksat i inne leki, które tak jak furosemid wydalone są przez kanaliki nerkowe, mogą osłabiać działanie furosemidu.

Preparaty blokujące obwodowe receptory adrenergiczne

Działanie tych leków może być nasilone podczas jednoczesnego podawania furosemidu.

Fenobarbital i fenytoina

Działanie furosemidu może być osłabione podczas jednoczesnego podawania wyżej wymienionych preparatów.

Sukcynylocholina

Furosemid może nasilać działanie sukcynylocholiny.

Sukralfat

Należy zachować dwugodzinny odstęp pomiędzy doustnym przyjęciem furosemidu i sukralfatu, ponieważ sukralfat zmniejsza wchłanianie jelitowe furosemidu, przez co osłabia jego działanie.

Tubokuraryna i pochodne kuraryny

Działanie zwiotczające mięśnie może być nasilone przez furosemid.

Glikokortykosteroidy, karbenoksolon, środki przeczyszczające

Jednoczesne stosowanie furosemidu z glikokortykosteroidami, karbenoksolonem lub środkami przeczyszczającymi może powodować zwiększoną utratę potasu. Lukrecja działa w ten sam sposób jak karbenoksolon. Podczas jednoczesnego podawania z glikokortykosteroidami należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipokaliemii, mogącej się nasilić w przypadku nadużywania środków przeczyszczających. Ponieważ może to doprowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń słuchu, jednoczesne stosowanie tych preparatów jest dopuszczalne tylko w przypadku wyraźnych wskazań medycznych.

Należy monitorować stężenie potasu.

Teofilina

Działanie teofiliny i kuraropodobnych leków zwiotczających mięśnie może być nasilone.

Chinolony

Hipokaliemia spowodowana jednoczesnym podawaniem chinolonów może być przyczyną wydłużenia odstępu QT.

Aminy presyjne (np. epinefryna, norepinefryna)

Jednoczesne stosowanie z furosemidem może osłabić działanie amin presyjnych.

Inne interakcje

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

Hipokaliemia wywołana przez furosemid zwiększa toksyczność niektórych jednocześnie podawanych leków wywołujących *torsades de pointes* (leki przeciwartmyczne klasy Ia i klasy III, takie jak amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid). Zalecane jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu i wykonywanie badań EKG.

4.6 Ciąża i laktacja

Ponieważ furosemid przenika przez łożysko, podczas ciąży powinien być stosowany krótko i tylko jeśli istnieją istotne wskazanie medyczne.

Diuretyki nie są odpowiednie do rutynowego leczenia nadciśnienia i obrzęków występujących w ciąży, ponieważ zmniejszają przepływ łożyskowy i w konsekwencji hamują wzrost płodu.

Leczenie furosemidem w czasie ciąży wymaga monitorowania stężenia elektrolitów, wartości hematokrytu oraz wzrostu płodu.

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Furosemid osiąga w krwi pępowinowej 100% stężenia osocznego u matki. Do chwili obecnej nie ma doniesień dotyczących wystąpienia zaburzeń rozwojowych płodu u ludzi, których przyczyną mogłoby być narażenie na furosemid. Jednak nie ma wystarczających doświadczeń pozwalających stwierdzić, czy istnieje potencjalna możliwość uszkodzenia zarodka/płodu.

W przypadku stosowania furosemidu w czasie ciąży, u płodu może wystąpić hiperkalcemia, wapnica nerkowa i wtórna nadczynność przytarczyc. W rozwoju wewnątrzmacicznym może być również stymulowane wytwarzanie moczu przez płód.

Furosemid przenika do mleka kobiecego i hamuje laktację. W takich przypadkach karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Reakcja pacjenta na działanie furosemidu jest indywidualna, a z powodu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona. Ryzyko jest większe na początku leczenia, podczas zmian leczenia i po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Ocena częstości występowania działań niepożądanych jest następująca:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)

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

Badania diagnostyczne

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

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: trombocytopenia - trombocytopenia może stać się objawowa, zwłaszcza ze zwiększoną tendencją do występowania krwawień.

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

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.

Działanie moczopędne furosemidu może doprowadzić lub przyczynić się do wystąpienia hipowolemii i odwodnienia, szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku. Znaczne zmniejszenie

objętości wewnątrznaczyniowej może powodować zagęszczenie krwi z tendencją do tworzenia się zakrzepów.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie; zaburzenia widzenia z objawami hipowoleмии, która w ciężkich przypadkach może doprowadzić do odwodnienia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu i (lub) dzwonienie w uszach (brzęczenie) spowodowane przez furosemid występują rzadko i są zazwyczaj przemijające; prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe w przypadku szybkiego podania dożylnego, szczególnie pacjentom z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. w przebiegu zespołu nerczycowego).
Może wystąpić szum uszny (przemijający).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty i biegunka, anoreksja, zaburzenia żołądkowe, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: zapalenie naczyń, zaostrenie lub pojawienie się tocznia rumieniowego.

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: kurcze mięśni nóg, osłabienie. Furosemid może zmniejszać stężenie wapnia w osoczu (w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano tężyczkę), przewlekłe zapalenie stawów.

Zaburzenia endokrynologiczne

Furosemid może zmniejszyć tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może doprowadzić to do pogorszenia parametrów metabolicznych; może ujawnić się cukrzyca utajona.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodno – elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica metaboliczna), zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia lub w przypadku stosowania dużych dawek leku. Z tego względu wskazane jest regularne monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy (przede wszystkim potasu, sodu i wapnia). Może wystąpić zmniejszenie stężenia potasu, szczególnie w przypadku stosowania diety ubogiej w ten pierwiastek. Zwłaszcza w przypadku jednoczesnej zmniejszonej podaży potasu i (lub) zwiększonej pozanerkowej jego utraty (np. na skutek wymiotów lub przewlekłej biegunki), może wystąpić hipokaliemia, spowodowana zwiększonym wydalaniem potasu z moczem. Pojawiają się objawy nerwowo – mięśniowe (osłabienie mięśni, parestezje, niedowłady), jelitowe (wymioty, zaparcia, wzdęcia), nerkowe (wielomocz, nadmierne pragnienie) i sercowe (zaburzenia rytmu i przewodzenia). Znaczna utrata potasu może doprowadzić do porażennej niedrożności jelit lub zaburzeń świadomości, ze śpiączką w skrajnych

przypadkach. Oprócz tego, istniejące choroby (np. marskość wątroby lub niewydolność serca), stosowane jednocześnie leki (patrz punkt 4.5) i dieta mogą być przyczyną niedoborów potasu. W takich przypadkach niezbędne jest odpowiednie monitorowanie stężenia potasu, jak również uzupełnianie jego niedoboru.

Z powodu zwiększonego wydalania sodu z moczem, może wystąpić hiponatremia z towarzyszącymi jej objawami, szczególnie w przypadku stosowania diety niskosodowej. Najczęściej obserwowanymi objawami niedoboru sodu są: apatia, kurcz mięśni łydki, brak pragnienia, osłabienie, senność, wymioty i splątanie.

Zwiększona utrata wapnia z moczem może prowadzić do wystąpienia hipokalcemii, która może w rzadkich przypadkach powodować tężyczkę.

U pacjentów ze zwiększoną utratą magnezu z moczem, może rzadko wystąpić tężyczka lub zaburzenia rytmu serca, spowodowane hipomagnezemią.

U niektórych pacjentów może wystąpić zwiększone stężenie kwasu moczowego oraz napady dny moczanowej.

Może wystąpić zasadowica metaboliczna lub istniejąca wcześniej zasadowica metaboliczna (np. w przebiegu niewyrównanej marskości wątroby) może ulec nasileniu po zastosowaniu furosemidu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: stany gorączkowe; po podaniu domięśniowym może wystąpić reakcja miejscowa, taka jak ból.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

U wcześniaków leczonych furosemidem może wystąpić kamica nerkowa i (lub) wapnica nerek z powodu odkładania się wapnia w tkance nerek.

U wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania, leczenie moczopędne furosemidem w pierwszych tygodniach życia może zwiększyć ryzyko przetrwałego przewodu tętniczego Botala.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka cholestatyczna, niedokrwienie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych.

4.9 Przedawkowanie

Obraz kliniczny ostrego lub przewlekłego przedawkowania leku jest uzależniony od wielkości przyjętej dawki i stanowi konsekwencję utraty płynów i elektrolitów (np. hipowolemia, odwodnienie, zagęszczenie krwi, zaburzenia rytmu serca w tym blok AV oraz migotanie komór) z powodu nasilonej diurezy.

a) Objawy

- Objawy zaburzeń to: stan majaczeniowy, ciężkie niedociśnienie tętnicze (prowadzące do wstrząsu), ostra niewydolność nerek, zakrzepica, porażenie wiotkie, apatia i stan splątania.

b) Leczenie

- Po zaobserwowaniu pierwszych objawów wstrząsu (niedociśnienie, nadmierne pocenie się, nudności, sinica) należy natychmiast przerwać podawanie leku, ułożyć pacjenta z głową poniżej tułowia i umożliwić mu swobodne oddychanie.
- Podanie płynów i wyrównanie zaburzeń elektrolitowych; monitorowanie metabolizmu, zapewnienie prawidłowej diurezy.
- Postępowanie w przypadku wstrząsu anafilaktycznego:
rozcieńczyć 1 ml 1:1000 roztworu adrenaliny w 10 ml i w powolnym wstrzyknięciu podać 1 ml powstałego roztworu (dawka adrenaliny - 0,1 mg) - należy monitorować tętno i ciśnienie oraz ewentualne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jest to konieczne można powtórzyć podanie adrenaliny. Następnie należy podać we wstrzyknięciu dożylnym glikokortykosteroid (np. 250 mg metyloprednizolonu), wstrzyknięcie można powtórzyć w razie konieczności.

Wymienione powyżej dawki leków należy dostosować dla dzieci na podstawie masy ciała.

Należy doprowadzić do przywrócenia prawidłowej objętości krwi krążącej za pomocą dostępnych środków, zastosować oddychanie wspomagane, podać tlen, a w przypadku wstrząsu anafilaktycznego preparaty przeciwhistaminowe.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla furosemidu. Jeżeli dojdzie do przedawkowania podczas podawania pozajelitowego, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Hemodializa nie przyspiesza eliminacji furosemidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: silnie działające leki moczopędne
Kod ATC: C03CA01

Preparat Furosemide Kabi jest silnym, szybko działającym lekiem moczopędnym. Z farmakologicznego punktu widzenia furosemid hamuje wchłanianie zwrotne jonów sodowych, potasowych i chlorkowych przez błonę luminalną ramienia wstępującego pętli Henlego. Z tego powodu skuteczność furosemidu jest uzależniona od przenikania leku do światła kanalików nerkowych, zależnego od mechanizmu transportu anionów. Działanie moczopędne leku jest rezultatem zahamowania wchłaniania zwrotnego chlorku sodu w tej części pętli Henlego. W rezultacie, ilość wydalanego sodu może zwiększyć się o 35% w odniesieniu do przesączania kłębuszkowego sodu. Wtórnie do zwiększonego wydalania sodu występuje zwiększone wydalanie moczu i zwiększone wydalanie potasu w kanalikach dystalnych. Zwiększone jest również wydalanie soli wapnia i magnezu.

Furosemid hamuje sprzężenie zwrotne w płamce gęstej oraz wywołuje, zależnie od dawki, pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron.

W przypadku niewydolności serca, furosemid powoduje szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (przez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Ten wczesny wpływ na naczynia jest prawdopodobnie wywierany za pośrednictwem prostaglandyn i uzależniony od prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina – angiotensyna i niezaburzonej syntezy prostaglandyn. Z powodu działania natriuretycznego, furosemid zmniejsza wrażliwość naczyń krwionośnych na katecholaminy, która jest nasiloną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest związane ze zwiększonym wydalaniem sodu, zmniejszeniem objętości krwi krążącej oraz osłabieniem reakcji mięśni gładkich naczyń krwionośnych na pobudzenie do skurczu.

Charakterystyka farmakodynamiczna

Działanie moczopędne furosemidu występuje w ciągu 15 minut po podaniu dożylnym i w ciągu 1 godziny po podaniu doustnym.

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

U chorych pacjentów, zależność pomiędzy stężeniem kanalikowym wolnego furosemidu i furosemidu związanego (określona przez szybkość wydalania moczu), a działaniem natriuretycznym przybiera postać wykresu sigmoidalnego, z minimalną efektywną szybkością wydalania około 10 mikrogramów na minutę. Z tego powodu ciągły wlew furosemidu jest bardziej skuteczny niż powtarzane bolusy dożylne. Dawka podawana w bolusie, większa od określonej, nie spowoduje, że działanie leku istotnie się zwiększy. Skuteczność furosemidu zmniejsza się w przypadku zmniejszonego wydalania kanalikowego lub w przypadku wewnątrzkanalikowego wiązania z albuminami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Objętość dystrybucji furosemidu wynosi od 0,1 do 1,2 litra na kilogram masy ciała. Objętość dystrybucji może być zwiększona z powodu towarzyszących chorób.

Wiązanie z proteinami (głównie albuminami) jest większe niż 98%.

Furosemid przenika do mleka kobiecego. Przenika barierę łożyska i dostaje się do płodu. Furosemid osiąga podobne stężenia u matki, płodu i noworodka.

Wydalanie

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek, wydalanie furosemidu jest wolniejsze, a okres jego półtrwania jest wydłużony. Końcowy okres półtrwania może wynosić 24 godziny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W przypadku zespołu nerczycowego, mniejsze stężenie białek osocza prowadzi do większego stężenia niezwiązanego furosemidu (wolnego). Z drugiej strony, skuteczność furosemidu jest mniejsza u tych pacjentów z powodu wewnątrzkanalikowego wiązania z albuminami oraz zmniejszonego wydalania kanalikowego.

Hemodializa, dializa otrzewnowa ani przewlekła ambulatoryjna dializa otrzewnowa nie przyspieszają u pacjentów wydalania furosemidu.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zastoinowa niewydolność serca, ciężkie nadciśnienie tętnicze, pacjenci w podeszłym wieku
Wydalenie furosemidu jest wolniejsze z powodu osłabionej czynności nerek u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentów w podeszłym wieku.

Wcześnieiki i noworodki

Wydalenie furosemidu może być spowolnione ze względu na niedostateczną dojrzałość nerek. U dzieci, u których występuje niedostateczna glukuronizacja, metabolizm leku również jest zmniejszony. W przypadku noworodków okres półtrwania jest na ogół krótszy niż 12 godzin. U dzieci dwumiesięcznych lub starszych, klirens jest taki sam, jak u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące podania doustnego u wszystkich testowanych gatunków ujawniły małą ostrą toksyczność leku. Badania toksyczności przewlekłej prowadzone na szczurach i psach, wykazały zmiany w nerkach (m. in. zwłóknienia i zwapnienia).

Badania genotoksyczności przeprowadzone zarówno w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* nie wykazały istotnego klinicznie działania genotoksycznego furosemidu.

Długoterminowe badania przeprowadzone na myszach i szczurach nie dostarczyły istotnych dowodów na rakotwórcze działanie leku.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie wykazały u płodów szczurów zmniejszenie ilości zróżnicowanych kłębuszków nerkowych, zaburzenia kostne w łopatce, kości ramiennej i żebrach (spowodowane hipokaliemią), jak również wodonercze u płodów myszy i królików, po podaniu dużych dawek leku.

Wyniki badania przeprowadzonego na myszach i jednego z trzech badań przeprowadzonych na królikach wykazały zwiększoną częstość występowania i nasilenie wodonercza (rozstrzeń miedniczki nerkowej i, w niektórych przypadkach, moczowodów) u płodów samic leczonych, w porównaniu do grupy kontrolnej.

U wcześniaków królików poddanych działaniu furosemidu częściej występowało krwawienie wewnątrzkomorowe niż u osobników, którym podawano sól fizjologiczną, prawdopodobnie ze względu na spowodowane podaniem furosemidu zmniejszone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu ryzyka wytrącenia się, nie należy mieszać furosemidu z silnie kwasowymi roztworami (pH mniejsze niż 5,5), takimi jak roztwory zawierające kwas askorbinowy, noradrenalinę i adrenalinę. Produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi preparatami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego przed otwarciem: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: Po otwarciu produkt leczniczy powinien być niezwłocznie zużyty.

Okres ważności po rozcieńczeniu: Chemiczna i fizyczna stabilność leku została określona dla 24 godzin w temperaturze 25°C i w warunkach ochrony przed światłem.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt należy użyć niezwłocznie. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast wykorzystany, wówczas za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem odpowiada użytkownik. Lek nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

W celu ochrony przed światłem przechowywać ampułki w tekturowym pudełku.
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka ze szkła oranżowego (typu I).
Opakowanie zewnętrzne – tekturowe pudełko.
Zawartość opakowania – 5, 50, 100 szt., ampułki po 2 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Furosemid, roztwór do iniekcji, może być mieszany z obojętnymi i słabo zasadowymi roztworami o pH wynoszącymi 7 - 10, takimi jak 0,9% roztwór chlorku sodu i roztwór płynu Ringera.

Nie należy stosować roztworu z widocznymi zanieczyszczeniami.
Produkt przeznaczony jest do jednorazowego użycia, niewykorzystany roztwór należy usunąć.
Nie użytą pozostałość preparatu należy zniszczyć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.
Avenida do Forte, n.º 3 - Edifício Sécia III, Piso 2
2790-073 Carnaxide
Portugalia

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO