

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Furosemid Promedo, 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką zawiera 99,75 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie obrzęków pochodzenia sercowego
- Leczenie obrzęków pochodzenia wątrobowego
- Leczenie obrzęków pochodzenia nerkowego (w przypadku zespołu nerczycowego niezbędne jest leczenie choroby podstawowej)
- Nadciśnienie tętnicze

Produkt leczniczy Furosemid Promedo jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 20 mg (pół tabletki) do 80 mg (2 tabletki) na dobę i od 20 mg (pół tabletki) do 40 mg (1 tabletką), jako dawka podtrzymująca.

U dorosłych maksymalna dawka dobową furosemidu wynosi 1500 mg.

Czas trwania leczenia uzależniony jest od wskazania terapeutycznego i jest ustalany przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta. Zastosowanie maksymalnej dawki zależy od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

Furosemid podaje się dożylnie tylko wtedy, gdy podanie doustne nie jest możliwe lub nie jest skuteczne (np. w przypadku zaburzeń wchłaniania jelitowego) lub gdy wymagane jest szybkie działanie. W przypadku stosowania terapii dożylniej zaleca się jak najszybszą zmianę na podawanie doustne.

Dorośli

Obrzęki pochodzenia sercowego

Zalecana dawka początkowa wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie konieczności dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej reakcji na leczenie. Zaleca się, aby dawkę dobową podawać w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Obrzęki pochodzenia nerkowego, w tym związane z zespołem nerczycowym

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

Zalecana dawka początkowa wynosi od 40 mg do 80 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można dostosować w zależności od reakcji na leczenie. Dawkę dobową można podać w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych.

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

Obrzęki pochodzenia wątrobowego

Zalecana dawka początkowa wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie konieczności dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej reakcji na leczenie. Dawkę dobową można podać w dawce pojedynczej lub w kilku dawkach podzielonych.

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

Nadciśnienie tętnicze

Furosemid można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg na dobę. W przypadku nadciśnienia tętniczego związanego z przewlekłą niewydolnością nerek może być konieczne zwiększenie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U dzieci dawkę należy dostosować w zależności od masy ciała. Zalecana dawka to od 2 do 6 mg/kg mc., maksymalnie 40 mg na dobę. Ponieważ za pomocą tabletek produktu Furosemid Promedo można uzyskać jedynie dawkę 20 mg (pół tabletki) lub 40 mg, jeśli dawka określona dla pacjenta jest inna, należy stosować inne produkty lecznicze o odpowiedniej mocy i postaci.

Osoby w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do uzyskania pożądanej reakcji klinicznej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować na czczo, połykając w całości i popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Furosemid jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na amiloryd, sulfonamidy lub pochodne sulfonamidowe (ze względu na nadwrażliwość krzyżową między sulfonamidami i furosemidem).
- Bezmocz lub niewydolność nerek z bezmoczem, które nie reagują na furosemid.
- Hipowolemia lub odwodnienie (z towarzyszącym niskim ciśnieniem tętniczym lub bez) (patrz punkt 4.4).
- Ciężka hipokaliemia, ciężka hiponatremia (patrz punkt 4.8).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stan przedśpiączkowy i stany śpiączki związane z marskością wątrobową lub encefalopatią wątrobową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Leczenie produktem leczniczym Furosemid Promedo wymaga regularnego nadzoru lekarskiego, a szczególnie dokładne monitorowanie jest konieczne w przypadku:

- pacjentów z hipotensją;
- pacjentów, którzy są szczególnie narażeni na znaczne obniżenie ciśnienia krwi, np. pacjenci ze znacznym zwężeniem tętnic wieńcowych lub naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg;
- pacjentów z jawną lub utajoną cukrzycą (regularna kontrola stężenia glukozy we krwi);
- pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym (z czynnościową niewydolnością nerek związaną z ciężką chorobą wątroby, np. marskością wątroby);
pacjentów z hipoproteinemią, np. związane z zespołem nerczycowym działanie furosemidu może być osłabione, a ototoksyczność nasilona, wymagane jest ostrożne dostosowywanie dawki;
- pacjentów z dną moczanową;
- u wcześniaków (ryzyko rozwoju nefrokalcynozy, kamicy nerkowej; należy kontrolować czynność nerek i wykonać badanie USG).

U pacjentów leczonych furosemidem – szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki mogące powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi stanami chorobowymi, które wiążą się z ryzykiem niedociśnienia – może wystąpić niedociśnienie objawowe powodujące zawroty głowy, omdlenia lub utratę świadomości.

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

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem obserwowano większą śmiertelność u pacjentów leczonych jednocześnie furosemidem i rysperydonem (7,3%; mediana wieku: 89 lat, zakres wieku: 75-97 lat) w porównaniu z pacjentami leczonymi rysperydonem w monoterapii (3,1%; mediana wieku: 84 lata, zakres wieku: 70-96 lat) lub furosemidem w monoterapii (4,1%; mediana wieku: 80 lat, zakres wieku: 67-90 lat). Jednoczesne

stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi zdarzeniami. Nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu patofizjologicznego, który wyjaśniałby to zjawisko, i nie zaobserwowano spójnego wzorca przyczyny śmierci. Jednak przed podjęciem decyzji o zastosowaniu tego leku należy zachować ostrożność, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z tego skojarzenia lub jednoczesnego leczenia innymi silnymi lekami moczopędnymi. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne jednocześnie z rysperydonem. Niezależnie od leczenia, odwodnienie było czynnikiem ogólnego ryzyka zgonu i dlatego należy go unikać u pacjentów z otępieniem (patrz punkt 4.3).

Istnieje możliwość zaostżenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układuowego.

Furosemid Promedo zawiera laktozę jednowodną

Lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Furosemid Promedo zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcja z jedzeniem

Wydaje się, że sposób i proporcja, w jakiej wchłanianie furosemidu zależy od spożycia pokarmu, zależy od postaci farmaceutycznej.

Zaleca się przyjmowanie produktów doustnych na czczo.

Interakcje z innymi lekami

Nie zaleca się stosowania skojarzenia z:

Wodzian chloralu

W pojedynczych przypadkach dożylne podanie furosemidu w ciągu 24 godzin po podaniu wodzianu chloralu może prowadzić do uderzeń gorąca, nadmiernego pocenia, niepokoju, nudności, podwyższenia ciśnienia krwi i tachykardii.

W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania furosemidu i wodzianu chloralu.

Antybiotyki aminoglikozydowe i inne leki o działaniu ototoksycznym

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

Środki ostrożności dotyczące jednoczesnego stosowania furosemidu z:

Cisplatyna

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

Sukralfat

Furosemid i sukralfat podawane doustnie nie powinny być podawane w odstępach krótszych lub równych 2 godziny między nimi, ponieważ sukralfat zmniejsza wchłanianie furosemidu z jelita, w konsekwencji zmniejsza jego działanie.

Lit

Furosemid zmniejsza wydalanie soli litu i może powodować zwiększenie stężenia litu w surowicy, co prowadzi do wystąpienia zwiększonego ryzyka toksyczności związanej z litem, w tym zwiększonego ryzyka kardi toksycznego i neurotoksycznego działania litu. W związku z tym zaleca się uważną kontrolę stężenia litu u pacjentów leczonych tym skojarzeniem.

Inhibitory ACE/Antagoniści receptora angiotensyny II

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne może wystąpić znaczne niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek, w tym przypadki niewydolności nerek, zwłaszcza podczas stosowania po raz pierwszy lub po raz pierwszy w dużych dawkach inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Rysperydon

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

Lewotyroksyna

Duże dawki furosemidu mogą hamować wiązanie hormonów tarczycy z białkami nośnikowymi a w konsekwencji prowadzić do początkowego przejściowego wzrostu stężenia wolnych hormonów tarczycy, a następnie do ogólnego spadku całkowitego stężenia hormonów tarczycy. Należy kontrolować stężenie hormonów tarczycy.

Aliskiren

Aliskiren zmniejsza stężenie furosemidu podawanego doustnie w osoczu. Monitorowanie działania moczopędnego furosemidu jest zalecane podczas rozpoczynania i dostosowywania dawki jednoczesnego leczenia aliskirenem.

Uwagi:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

Fenytoina

Po jednoczesnym podaniu fenytoiny może wystąpić osłabienie działania furosemidu.

Kortykosteroidy, karbenoksolon, lukrecja i produkty przeczyszczające

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

Glikozydy nasercowe i leki wydłużające odstęp QT

Niektóre zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia) mogą zwiększać toksyczność niektórych leków (np. produkty naparstnicy i leki wywołujące zespół wydłużonego odstępu QT).

Leki przeciwnadciśnieniowe

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

Probenecyd, metotreksat

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

Leki przeciwcukrzycowe/sympatykomimetyki/teofilina

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

Leki nefrotoksyczne

Furosemid może nasilać szkodliwy wpływ leków nefrotoksycznych na nerki.

Cefalosporyny

Zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących jednocześnie furosemid i duże dawki niektórych cefalosporyn.

Cyklosporyna A

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

Radiofarmaceutyczne środki kontrastowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Furosemid substancja czynna leku Furosemid Promedo przenika przez barierę łożyskową. W czasie ciąży Furosemid Promedo należy stosować tylko wtedy, gdy są bezwzględnie wskazane klinicznie. Leczenie Furosemid Promedo podczas ciąży wymaga kontroli wzrostu płodu.

Karmienie piersią

Furosemid przenika do mleka ludzkiego i może hamować laktację. Produkt Furosemid Promedo jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Wpływ na płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Furosemid Promedo ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

obsługiwanie maszyn).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisano według następującej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

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

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: hemokoncentracja (w przypadku nadmiernej diurezy) Niezbyt często: trombocytopenia Rzadko: eozynofilia, leukopenia Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, takie jak wstrząs anafilaktyczny (objawami mogą być trudności w oddychaniu, reakcje skórne, szybkie bicie serca). Częstość nieznana: zaostrzenie lub aktywacja toczenia rumieniowatego układowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym objawowe), odwodnienie i hipowolemia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, podwyższone stężenie triglicerydów we krwi Często: hiponatremia i hipochloremia, hipokaliemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi i napady dny moczanowej, zwiększona objętość moczu, Niezbyt często: zaburzona tolerancja glukozy, cukrzyca utajona (patrz punkt 4.4) Częstość nieznana: hipokalcemia, hipomagnezemia, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zaskórnica metaboliczna, rzekomy zespół Barttera (w związku z niewłaściwym i (lub) długotrwałym stosowaniem furosemidu)
Zaburzenia układu nerwowego	Często: encefalopatia wątrobowa u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3) Rzadko: parestezja Częstość nieznana: zawroty głowy, omdlenia i utrata świadomości (na skutek niedociśnienia objawowego) ból głowy

Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: zaburzenia słuchu w większości przemijające, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym). Rzadko: głuchota (czasami nieodwracalna), szum w uszach.
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko: zapalenie naczyń. Częstość nieznana: zakrzepica.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: nudności. Rzadko: wymioty, biegunka. Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko: cholestaza, zwiększona aktywność aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: świąd, pokrzywka, wysypka na skórze, wysypka pęcherzowa, rumień wielopostaciowy, pemfigoid pęcherzowy, złuszczone zapalenie skóry, plamica, reakcja nadwrażliwości na światło Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), reakcje liszajowe.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana: rabdomioliza (często w związku z ciężką hipokaliemią (patrz punkt 4.3)).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często: zwiększenie objętości moczu Rzadko: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. Częstość nieznana: zwiększenie stężenia sodu w moczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia chlorków w moczu, objawy niedrożności odpływu moczu (np. w rozroście gruczołu krokowego, wodonerczu, zwężeniu moczowodu) aż do zatrzymania moczu z wtórnymi powikłaniami (patrz punkt 4.4), wapnica nerek i (lub) kamica nerkowa u wcześniaków (patrz punkt 4.4) niewydolność nerek (patrz punkt 4.5).
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana: zwiększone ryzyko przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków leczonych furosemidem w pierwszych tygodniach życia.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: gorączka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: +48 22 49 21 301,

faks: +48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

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

Konieczne jest skorygowanie istotnych klinicznie zmian równowagi wodno-elektrolitowej.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy.

Kod ATC: C03 CA01

Mechanizm działania

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

Furosemid przerywa cewkowo-kłębuszkowy mechanizm sprzężenia zwrotnego w płamce gęstej,

powodując brak osłabienia aktywności saluretycznej. Furosemid powoduje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Działanie moczopędne furosemidu stwierdza się w ciągu 15 minut po dożylnym podaniu dawki i w ciągu 1 godziny po doustnym podaniu dawki.

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

U osób chorych związek między stężeniem (wolnego) furosemidu w kanalikach w postaci niezwiązanej (oszacowanym na podstawie szybkości wydalania furosemidu z moczem) a jego działaniem natriuretycznym znajduje odzwierciedlenie w wykresie esicy, przy minimalnym współczynniku efektywnego wydalania furosemidu około 10 mikrogramów na minutę.

W konsekwencji ciągła infuzja furosemidu jest skuteczniejsza niż wielokrotne wstrzyknięcia w bolusie. Oprócz tego powyżej określonej podawanej dawki w bolusie działanie leku nie zwiększa się znacząco. Działanie furosemidu jest osłabione w przypadku zmniejszonego wydzielania kanalikowego lub wewnątrzkanalikowego wiązania leku z albuminą.

Badania kliniczne

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad rysperydonem, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid obserwowano występowanie wyższej śmiertelności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 70 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lat, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat). Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie było powiązane z podobnymi obserwacjami. Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje. Jednakże, należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz łączenia z innymi silnymi diuretykami. Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych jednocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Furosemid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a t_{max} wynosi od 1 do 1,5 godziny. Wchłanianie leku oznacza się szeroką zmiennością międzypersonalną.

Biodostępność furosemidu u zdrowych ochotników w przypadku tabletek wynosi około 50% do 70%. W przypadku osób chorych, na biodostępność leku wpływa kilka czynników, w tym choroby współistniejące, które mogą prowadzić do redukcji wchłaniania rzędu 30% (np. w przypadku zespołu nerczycowego).

Wydaje się, że spożycie pokarmu może wpływać na wchłanianie furosemidu a zakres tego działania zależy od danego produktu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji furosemidu wynosi od 0,1 do 1,2 litra na kg masy ciała. Objętość dystrybucji może być większa w zależności od rodzaju współistniejącej choroby.

Wiązanie z białkami osocza (głównie z albuminami) przekracza 98%.

Metabolizm i eliminacja

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

Końcowy okres półtrwania furosemidu po podaniu dożylnym wynosi około 1 do 1,5 godziny.

Furosemid przenika do mleka ludzkiego. Furosemid przenika przez barierę łożyskową i powoli przenika do płodu. Furosemid osiąga identyczne stężenia u matki i u płodu lub noworodka.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

W przypadku zespołu nerczycowego mniejsze stężenie białek osocza może prowadzić do zwiększenia stężenia nieskoniugowanego (wolnego) furosemidu. Z drugiej strony, skuteczność furosemidu u tych pacjentów jest zmniejszona z powodu wiązania z albuminą wewnątrz kanalików i zmniejszonego wydalenia cewkowego.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Eliminacja furosemidu jest wolniejsza z powodu zaburzonej czynności nerek u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub w podeszłym wieku.

Wcześnie i noworodki

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Badania przeprowadzone z doustnym i dożylnym podawaniem furosemidu u kilku gatunków gryzoni i psów wykazały niską toksyczność.

Dawka LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi od 1050 do 4600 mg/kg masy ciała u myszy i szczurów oraz 243 mg/kg masy ciała u świnek morskich.

U psów dawka LD50 po podaniu doustnym wynosi około 2000 mg/kg masy ciała.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Ototoksyczność

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

Rakotwórczość

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

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

W badaniu rakotwórczości podawano szczurom codzienne dawki furosemidu w zakresie od 15 do 30 mg/kg masy ciała. Samce szczurów w kategorii dawek 15 mg/kg, ale nie w kategorii dawek 30 mg/kg, wykazywały marginalny wzrost nietypowych guzów. Przypadki te uznano za rzadkie.

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

Mutagenność

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

Toksyczność reprodukcyjna

Furosemid nie miał negatywnego wpływu na płodność samców i samic szczurów w dawkach dobowych 90 mg/kg masy ciała ani u samców i samic myszy przy dziennych dawkach 200 mg/kg masy ciała.

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

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

Furosemid przenika przez barierę łożyskową, osiągając 100% stężenia surowicy matki w sznurze pępowinowym. Do tej pory nie wykryto żadnych wad rozwojowych u ludzi, które można by powiązać z ekspozycją na furosemid. Jednakże nie zdobyto wystarczającego doświadczenia, aby umożliwić ostateczną ocenę możliwego szkodliwego wpływu na zarodek i (lub) płód. Wytwarzanie moczu przez płód może być stymulowane wewnątrzmacicznie.

Przypadki kamicy moczowej i wapnicy nerek obserwowano po leczeniu wcześniaków furosemidem.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Furosemid Promedo jest pakowany w blistry PVDC/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Promedo Pharma Products GmbH
Anklamer Strasse 28
10115 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO