

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Edemid® 20 mg/2 mL rastvor za injekciju

INN: furosemid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula (2 mL rastvora) sadrži: 20 mg furosemida.

1 mL rastvora za injekciju sadrži: 10 mg furosemida

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum-hidroksid i natrijum-hlorid

Jedna ampula (2 mL rastvora) sadrži 7,7 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan ili skoro bezbojan rastvor, bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Edemid je diuretik koji je indikovano za primenu u situacijama kada je neophodna brza i efikasna diureza. Intravenski oblik leka je pogodan za upotrebu u hitnim stanjima ili kada je isključena primena oralne terapije. Indikacije uključuju kardiogeni, pulmonalni, hepatski i renalni edem.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene: intramuskularni ili intravenski.

Doziranje

Intravenski furosemid treba primeniti kao sporu injekciju ili infuziju: brzina od 4 mg/min se ne sme premašiti. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (serumski kreatinin > 5 mg/dL), preporuka je da brzina primene leka ne bude veća od 2,5 mg/min.

Intramuskularnu primenu treba ograničiti na izuzetne slučajeve kada nije moguće primeniti lek ni oralnim ni intravenskim putem. Potrebno je napomenuti da intramuskularna primena leka nije pogodna za lečenje akutnih stanja kao što je pulmonalni edem.

Generalno, da bi se postigla optimalna efikasnost i smanjila kontra-regulacija, treba dati prednost kontinuiranoj infuziji furosemida u odnosu na ponavljane bolus injekcije. U slučaju da nije moguća kontinuirana infuzija furosemida kao nastavak terapije nakon jedne ili nekoliko akutnih bolus doza, poželjnije je nastaviti terapiju sa malim dozama primenjenim u kratkim intervalima (u proseku na 4 sata) nego primeniti režim većih bolus doza u dužim vremenskim intervalima.

U početku se mogu dati doze od 20 mg do 50 mg leka intramuskularno ili intravenski. Ako su neophodne veće doze, mogu se povećati u koracima od po 20 mg i ne smeju se davati češće nego na dva sata. Ako su neophodne doze veće od 50 mg preporučuje se da se lek primenjuje kao spora intravenska infuzija.

Preporučena maksimalna dnevna doza furosemida je 1,500 mg.

Stariji pacijenti

Preporuke za doziranje se odnose na odrasle, ali kod starijih osoba furosemid se generalno eliminiše sporije. Doziranje treba prilagođavati do postizanja odgovarajućeg kliničkog odgovora.

Pedijatrijska populacija

Parenteralne doze za decu su u opsegu od 0,5 do 1,5 mg/kg telesne mase dnevno, do maksimalne ukupne dnevne doze od 20 mg.

Lek Edemid rastvor za injekciju se ne sme primenjivati zajedno sa drugim lekovima u „istom špricu“.

pH vrednost pripremljenog rastvora za injekciju je u slabo baznom do neutralnom opsegu (pH vrednost nije ispod 7). Ne smeju se primenjivati kiseli rastvori, s obzirom na to da može doći do stvaranja precipitata aktivne supstance.

Kada se lek primenjuje kao intravenska infuzija sme da se razblažuje samo sa izotoničnim rastvorom natrijum- hlorida.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu furosemid ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u tački 6.1
- Pacijenti alergični na sulfonamide mogu imati ukrštenu reakciju na furosemid,
- funkcionalna akutna insuficijencija bubrega
- hepatična encefalopatija
- opstrukcije u urinarnom traktu
- hipovolemija ili dehidracija,
- teška hipokalemija i hiponatremija (videti odeljak 4.8.)
- hepatitis i teška hepatocelularna insuficijencija kod hemodijalize i teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <30mL/min) zbog rizika od akumulacije furosemida, jer se ekskrecije furosemida uglavnom odvija preko žučnih kanala

Upotreba ovog leka se generalno ne preporučuje tokom trudnoće ili istovremeno sa litijumom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Ne preporučuje se istovremena primena furosemida sa litijumom (videti odeljak 4.5).

Akcidentalan unos furosemida može dovesti do hipovolemije praćene dehidracijom (videti odeljak 4.9).

Kod pacijenata sa hepatocelularnom insuficijencijom, terapiju treba primeniti uz oprez i uz pomno praćenje hidro-elektrolitne ravnoteže, zbog postojanja rizika od pojave hepatičke encefalopatije (videti Mere opreza). U slučaju pojave encefalopatije, terapiju treba odmah obustaviti.

Kod pacijenata sa delimičnom opstrukcijom urinarnog trakta primena furosemida može dovesti do urinarne retencije. Potrebno je pažljivo pratiti količinu izlučenog urina, posebno na početku terapije furosemidom.

Furosemid je sulfonamid. Mogućnost ukrštene alergijske reakcije sa drugim sulfonamidima, posebno kada su antibakterijski, nije dokazana ili demonstrirana u kliničkim uslovima.

Fotosenzitivne reakcije su prijavljivane kod pacijenata koji koriste furosemid (videti odeljak 4.8).

Ako se tokom lečenja pojavi reakcija fotosenzitivnosti, lečenje treba prekinuti. Ako je ponovna upotreba apsolutno neophodna, pacijente treba savetovati da štite delove kože izložene suncu i veštačkim izvorima UV zračenja.

Hipertenzivna kriza koja se često javlja tokom moždanog udara nije indikacija za hitnu antihipertenzivnu terapiju. Odluku treba odrediti na osnovu toga da li postoje organske komplikacije koje neposredno ugrožavaju život pacijenta.

Mere opreza

Lečenje furosemidom zahteva pažljivo praćenje i prilagođavanje doze kod pacijenata sa:

- Hipotenzijom, posebno kod pacijenata sa rizikom od cerebralne ili koronarne ishemije ili drugih vrsta insuficijencije cirkulacije,
- Hepatorenalnim sindromom (slabost bubrega zbog teškog oštećenja jetre),
- Hipoproteinemijom, posebno kod pacijenata sa nefrotskim sindromom: moguće smanjenje efikasnosti furosevida i pojačavanje neželjenih dejstava, naročito ototoksičnosti.

Simptomatska hipotenzija koja izaziva vrtoglavicu, nesvesticu ili gubitak svesti može se pojaviti kod nekih pacijenata lečenih furosemidom, posebno kod starijih osoba, pacijenata na drugim lekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i pacijenata sa drugim zdravstvenim stanjima koja uključuju rizik od pojave hipotenzije.

Ravnoteža vode i elektrolita:

- Natrijum u krvi:

Koncentraciju natrijuma u krvi treba proveriti pre započinjanja terapije, a zatim u utvrđenim pravilnim vremenskim intervalima. Bilo koji diuretik može da izazove hiponatremiju, ponekad sa teškim posledicama.

Kako smanjenje koncentracije natrijuma u krvi može u početku biti asimptomatsko, redovno praćenje je neophodno i mora biti još učestalije kod rizičnih pacijenata, kao što su starije osobe, naročito ako su neuhranjene kao i pacijenti sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8. i 4.9).

- Kalijum u krvi:

Gubitak kalijuma sa hipokalemijom je glavni rizik povezan sa diureticima Henleove petlje. Rizik od hipokalemije (<3,5 mmol / L) mora se sprečiti kod populacija sa povećanim rizikom, tj. starih i / ili neuhranjenih pacijenata i / ili onih koji su na terapiji sa većim brojem lekova, pacijenata sa cirozom jetre kod kojih su prisutni edemi i ascites, kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca ili sa otkazivanjem srca. Hipokalemija povećava kardiotoksičnost lekova koji sadrže digitalis i rizik od pojave aritmije. Kod pacijenata sa produženim QT intervalom (urođenim ili izazvanim lekovima), hipokalemija pogoduje pojavi teških aritmija, naročito torsades de pointes, koje mogu biti potencijalno fatalne, naročito kod pacijenata sa bradikardijom. U svim slučajevima koncentracija kalijuma u plazmi treba da se prati sa većom učestalošću. Prvo ispitivanje kalijuma u plazmi trebalo bi uraditi u prvoj nedelji nakon početka lečenja.

- Glukoza u krvi:

Hiperglikemijski efekat je umeren. Praćenje vrednosti glukoze u krvi treba pojačati kod pacijenata sa dijabetesom i latentnim dijabetesom.

- Mokraćna kiselina u krvi:

Manjak vode i natrijuma izazvan furosemidom smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom. Kod pacijenata sa hiperurikemijom može se povećati učestalost napada gihta. Zbog toga treba biti oprezan kod pacijenata sa gihtom.

- Kreatinin u krvi:

Tokom terapije furosemidom se obično preporučuje redovno praćenje vrednosti kreatinina u krvi.

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente koji su u povećanom riziku od razvoja teškog hidro-elektrolitnog disbalansa (povraćanje, dijareja, prekomerno znojenje itd.). Dehidracija, hipovolemija i acido-bazni disbalans zahtevaju korektivnu terapiju i mogu zahtevati privremeni prekid terapije furosemidom.

Upotreba furosevida sa risperidonom

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama za risperidon kod starijih pacijenata sa demencijom, veća incidenca smrtnosti je primećena kod pacijenata koji su bili na terapiji furosemidom i risperidonom (7,3 %; prosek godina 89, u opsegu 75 do 97 godina) u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji samo risperidonom (3,1 %; prosek godina 84, u opsegu 70 do 96 godina) ili samo furosemidom (4,1 %; prosek godina 80, u opsegu 67 do 90 godina). Istovremena upotreba risperidona sa drugim diureticima (uglavnom sa tiazidnim diureticima u malim dozama) nije bila povezana sa sličnim nalazima.

Nije utvrđen patofiziološki mehanizam koji bi mogao da objasni ove nalaze, kao ni jedan logični obrazac za uzrok smrti posmatranih. Ipak treba biti oprezan i uzeti u obzir rizike i koristi ove kombinacije ili istovremene terapije sa drugim jakim diureticima, pre donošenja odluke o istovremenoj primeni. Nije bilo povećane incidence smrtnosti među pacijentima koji su uzimali druge diuretike dok su bili na terapiji risperidonom. Bez obzira na terapiju, dehidratacija je opšti faktor rizika za smrtnost i zbog toga je treba izbegavati kod starijih pacijenata sa demencijom (videti odeljak 4.3 Kontraindikacije).

Sportisti:

Sportisti moraju biti obavešteni da ovaj lek sadrži aktivnu supstancu koja može dovesti do pozitivnih rezultata na anti-doping testovima.

Novorođenčad i nedonoščad:

Kod novorođenčadi i prevremeno rođene dece, dugotrajna primena furosevida u visokim dozama nosi rizik od nefrokalcinoze i / ili intrarenalne litijaze. Zbog toga se preporučuje bubrežna ultrasonografija.

Lek Edemid ratvor za injekciju ima pH 9 ali nema puferski potencijal. Postoji rizik od precipitacije ako se furosemid doda u rastvor čiji je pH manji od 7.

Pomoćna supstanca

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijum po dozi tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji troše kalijum

Hipokalemija je promotivni faktor za aritmiju (posebno za torsades de pointes) i povećava toksičnost određenih lekova, na primer digoksina. Kao rezultat toga, lekovi koji mogu izazvati hipokalemiju su uključeni u veliki broj interakcija. Ovde spadaju diuretici koji ne štede kalijum, samostalno ili u kombinaciji, stimulantni laksativi, glukokortikoidi, tetrakozaktid i amfotericin B (i.v.).

Lekovi koji troše natrijum

Određeni lekovi su češće povezuju sa pojavom hiponatremije. Ovde spadaju diuretici, desmopresin, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (grupa antidepresiva), karbamazepin i okskarbazepin. Istovremena upotreba ovih lekova povećava rizik od pojave hiponatremije.

Ototoksični lekovi

Istovremena upotreba ototoksičnih lekova povećava rizik od kohleovestibularnog oštećenja. Ako je ova vrsta istovremene primene neophodna, potrebno je praćenje funkcije sluha.

Pomenuti lekovi su specifično glikopeptidi kao što su vankomicin i teikoplanin, aminoglikozidi, jedinjenja platine i diuretici Henleove petlje.

Kombinacije koje se ne savetuju

+ Litijum

Povećanje koncentracije litijum u krvi može se pojaviti sa znacima predoziranja, kao što je slučaj kada su pacijenti na dijetu sa malim unosom natrijuma (smanjeno izlučivanje litijuma urinom). Ako se istovremena upotreba ne može izbeći, potrebno je strogo praćenje koncentracije litijuma u krvi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza pri upotrebi

+ Acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama (≥ 1 g po dozi i / ili ≥ 3 g dnevno) ili u analgetskim ili antipiretskim dozama (≥ 500 mg po dozi i / ili <3 g dnevno)

Akutna bubrežna insuficijencija može se pojaviti kod pacijenata sa dehidracijom usled smanjene glomerularne filtracije nastale kao posledica smanjene sinteze bubrežnog prostaglandina. Pored toga, može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Pacijente treba hidrirati, a bubrežnu funkciju pratiti na početku terapije.

+ Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Akutna bubrežna insuficijencija može se pojaviti u rizičnoj populaciji (stari i / ili dehidrirani pacijenti) usled smanjene glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina izazvana NSAID). Pored toga, može doći do smanjenog antihipertenzivnog dejstva. Pacijente treba hidrirati, a bubrežnu funkciju pratiti na početku terapije.

+ Ostali lekovi koji smanjuju kalijum

Postoji povećan rizik od pojave hipokalemije. Koncentraciju kalijuma u krvi treba pratiti i po potrebi korigovati.

+ Glikozidi digitalisa

Hipokalemija pojačava toksične efekte glikozida digitalisa. Hipokalemija treba da se koriguje pre započinjanja terapije i treba izvršiti kliničko, praćenje vrednosti elektrolita i elektrokardiografsko praćenje.

+ Diuretici koji štede kalijum, sami ili u kombinaciji (amilorid, kalijum kanrenoat, eplerenon, spironolakton, triamteren)

Iako odgovarajuća upotreba furosemda u kombinaciji sa ovim lekovima može biti od koristi kod pojedinih pacijenata, ne može se isključiti mogućnost pojave hipokalemije i, posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i dijabetesom, hiperkalemije. Potrebna je kontrola koncentracije kalijuma u krvi i, po potrebi, EKG praćenje. Ukoliko je potrebno, terapija se može preispitati.

+ Aminoglikozidi

Postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti izazvane aminoglikozidima (funkcionalna insuficijencija bubrega usled dehidracije izazvane diuretikom).

Istovremena primena ovih lekova je moguća ako se prati stanje hidratacije pacijenata, bubrežne i kohleovestibularne funkcije i ako je potrebno koncentracije aminoglikozida u plazmi.

+ Fenitoin (i ekstrapolacijom fosfenitoin)

Diuretski efekat može biti smanjen do 50%. Mogu se koristiti veće doze furosemda.

+ Karbamazepin

Postoji rizik od simptomatske hiponatremije, potrebno je kliničko i laboratorijsko praćenje. Ako je moguće, treba koristiti lekove iz druge klase diuretika.

+ Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i antagonisti receptora angiotenzina II

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije i / ili akutne insuficijencije bubrega kod pacijenata sa postojećim manjkom vode i natrijuma kada se započinje sa lečenjem ili povećava doza inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II.

Prethodna terapija diuretikom u lečenju hipertenzije, koja je dovela do smanjenja koncentracije natrijuma, zahteva jednu od sledeće dve mere:

- prekid terapije diuretikom tokom 3 dana pre započinjanja terapije ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II, nakon čega sledi ponovna primena diuretika koji ne šteti kalijum, ako je potrebno;
- primena malih početnih doza ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II, praćeno postepenim titriranjem doza.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom lečenih diureticima, početne doze ACE inhibitora treba da budu veoma male, a terapija ako je to moguće, započeta nakon smanjenja doze istovremeno primenjenog diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima, funkcija bubrega (koncentracija kreatinina u serumu) mora se pratiti tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II.

+ Torsadogeni lekovi: antiaritmici klase Ia (hinidin, hidrokvindine, dizopiramid) i klase III (amjodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid), određeni fenotiazinski neuroleptici (hlorpromazin, cijamemazin, flufenazin, levomepromazin, pipotiazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol, pipamrenon), drugi neuroleptici (pimozid, sertindol, flupentiksol, zuklopenthiksol), drugih lekova: bepridil, cisaprid, difemanil, dolasetron IV, dronedaron, spiramicin IV, eritromicin IV, mizolastin, levoflokacin, halofantrin, lumefantrin, pentamidin, vinkamin IV, moksifloksacin, mekvitazin, metadon, prakaloprid, toremifen, jedinjenja arsena, citalopram, escitalopram, itd.

Postoji povećan rizik od ventrikularnih aritmija, posebno torsades de pointes. Hipokalemiju treba korigovati pre lečenja i treba izvršiti kliničko, praćenje nivoa elektrolita i elektrokardiografsko praćenje.

+ Metformin

Može se javiti laktična acidoza izazvana metforminom, prouzrokovana mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom sa diureticima, naročito diureticima Henleove petlje. Metformin se ne sme koristiti ako koncentracija kreatinina u serumu prelazi 15 mg / L (135 mmol / L) kod muškaraca i 12 mg / L (110 mmol / L) kod žena.

+ Kontrastni mediji na bazi joda

Ako terapija diuretikom izazove dehidraciju, postoji povećan rizik od akutne funkcionalne insuficijencije bubrega, naročito kada se koriste velike doze jednog kontrastnog sredstva. Pacijenti moraju biti rehidrirani pre primene jednog kontrastnog sredstva.

+ Baklofen

Postoji povećan rizik od hipotenzije, naročito ortostatske hipotenzije. Krvni pritisak treba pratiti i po potrebi prilagoditi dozu antihipertenziva.

Kombinacije koje treba razmotriti

+ Ciklosporin

Postoji rizik od povišenog nivoa kreatinina u serumu bez promene koncentracija ciklosporina u plazmi, čak i kada nema manjka vode / natrijuma. Pored toga, postoji rizik od hiperurikemije i komplikacija poput gihta.

+ Neuroleptici

Postoji povećan rizik od hipotenzije, naročito ortostatske hipotenzije.

+ Imipraminski antidepressivi

Postoji povećan rizik od hipotenzije, naročito ortostatske hipotenzije.

+ Amifostin

Postoji povećan rizik od hipotenzije, naročito ortostatske hipotenzije.

+ Alfa-blokatori za upotrebu u urologiji: alfuzosin, doksazosin, prazosin, terazosin, tamsulosin

Postoji pojačan hipotenzivni efekat i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

+ Alfa-blokatori za upotrebu u lečenju hipertenzije

Postoji pojačan hipotenzivni efekat i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

+ Jedinjenja platine

Postoji rizik od povećanja ototoksičnih i / ili nefrotoksičnih dejstava.

+ Derivati nitrata i srodne supstance

Postoji povećan rizik od hipotenzije, naročito ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazale su teratogeni efekat.

Trenutno nema dovoljno relevantnih kliničkih podataka da bi se utvrdilo da li furosemid ima potencijalni teratogeni efekat kada se primenjuje kod trudnica.

Generalno, furosemid ne treba primenjivati kod trudnica i nikad se ne sme propisivati onima koji imaju fiziološki edem (koji stoga ne zahteva lečenje).

Diuretici mogu da izazovu ishemiju placente, uz rizik od hipotrofije fetusa.

Rast ploda treba pažljivo pratiti.

Diuretici (primenjeni oralno) su ipak veoma važni u terapiji srčanih, hepatičkih ili bubrežnih edema kod trudnica.

Dojenje

Furosemid se izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik od neželjenih dejstava kod novorođenčadi. Pored toga, diuretici Henleove petlje smanjuju izlučivanje mleka i inhibiraju laktaciju počevši od pojedinačne doze od 40 mg.

Zbog toga žene koje su na terapiji furosemidom ne bi trebalo da doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost pojave neželjenih dejstava zasniva se na podacima iz literature, iz kliničkih ispitivanja u kojima je korišćen furosemid kod ukupno 1387 pacijenata, bez obzira na dozu i indikacije. Ako se desilo da je učestalost pojavljivanja iste kategorije neželjenih dejstava bila različita, izabrana je kategorija najviše frekvencije.

Frekvencija pojave neželjenih dejstava je definisana prema sledećoj konvenciji, gde god je bilo primenljivo: Veoma često: $\geq 10\%$, često (≥ 1 i $<10\%$), povremeno ($\geq 0,1$ i $<1\%$), retko ($\geq 0,01$ i $<0,1$), veoma retko ($<0,01\%$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta			Poremećaj sluha, gluvoća* (potencijalno ireverzibilna)	Tinitus		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Kožne reakcije alergijskog porekla ili ne, pruritus, urtikarija, povremene bulozne reakcije, bulozni pemfigoid/Leverov pemfigoid, purpura, fotosenzitivne reakcije, eritema multiforme			<i>Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermlna nekroliza, akutna generalizovana eritematozna pustuloza (AGEP), osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), lihenoidne reakcije</i>
Poremećaji						Rabdomioliza*

mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva						
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećan volumen urina*		Tubulointersticijalni nefritis		Retencija urina*, nefrokalcinoza*intrarenalna litijaza*
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktičke i/ili anafilaktoide reakcije		Egzarcebacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa
Poremećaji nervnog sistema		Hepatička encefalopatija*		Parestezija		Vrtoglavica, nesvestica, i gubitak svesti, glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji			Mučnina	Povraćanje, dijareja	Akutni pankreatitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Hemokoncepcija*	Trombocitopenija	Neutropenija, eozinofilija	Agranulocitoza, aplazija koštane srži	
Hepatobilijarni poremećaji					Holestatsko oštećenje jetre, povećane vrednosti transamina za jetre	
Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija*			Vaskulitis		Tromboza*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hidroelektrolitni disbalans*, dehidracija* hipovolemija* povećana koncentracija kreatinina u serumu*, povećan nivo triglicerida u krvi*	Hiponatremija*, hipokalemija*, povećan nivo holesterola u krvi, povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi, giht	Smanjena tolerancija glukoze			Povećanje uree u krvi*, metabolička alkalozia*, <i>Pseudo-Bartter</i> sindrom*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				Groznica		Reakcije kao što je bol na mestu injekcije (sa intramuskularnom injekcijom).

*Neželjena dejstva označena * su detaljnije opisana u tekstu ispod.

Povremeno su primećene povećane koncentracije glukoze u krvi, obično tokom kratkotrajnih terapija velikim dozama, naročito kod intravenske primene. Prijavljivana je (povremeno) smanjena tolerancija na ugljene hidrate.

Kod pacijenata sa dijabetesom primećeni su slučajevi kod kojih koncentraciju glukoze u krvi nije bilo moguće kontrolisati.

Mogu biti primećene i sledeće reakcije izazvane lekom, koje zahtevaju prekid lečenja ili redukciju doze: hidro-elektrolitni disbalans (veoma često) (hipokalemija i / ili hiponatremija su posebno česte), dehidracija, hipovolemija praćena ortostatskom hipotenzijom (veoma često) i metabolička alkalozna (učestalost nije poznata).

Hipovolemija i dehidracija mogu dovesti do hemokoncentracije (često) sa rizikom od tromboze (učestalost nije poznata), posebno kod starijih osoba.

Do ovog disbalansa vode i elektrolita dovode sledeći činioci: preterano stroga dijeta sa niskim sadržajem natrijuma i određeni poremećaji (npr. ciroza, srčana insuficijencija), kombinacije sa drugim lekovima (videti odeljak 4.5), i gastrointestinalni i nutritivni poremećaji, koji posebno mogu pogoršati hipokalemiju.

Hipokalemija može, ali i ne mora biti povezana sa metaboličkom alkalozom. Ovo se češće dešava pri primeni velikih doza ili kod pacijenata sa cirozom, kod pothranjenih ili pacijenata sa srčanom insuficijencijom (vidjeti odeljak 4.4). Hipokalemija može biti jako ozbiljna kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i može takođe izazvati teške aritmije, kao što je torsades de pointes (potencijalno fatalna), posebno kada se lek Edemid primenjuje u kombinaciji sa hinidinskim antiaritmikima.

Pseudo-Bartterov sindrom (koji uključuje hipokalemiju, hipohloremiju, alkalozu i hiperaldosteronizam) može nastati ako postoji pogrešna i / ili dugotrajna upotreba leka Edemid (učestalost nepoznata).

Povećana diureza (često) može izazvati ili pogoršati retenciju urina (učestalost nepoznata) kod pacijenata sa opstrukcijom i / ili kompresijom urinarnog trakta.

Terapija furosemidom može prouzrokovati prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu (veoma često), koncentracija uree u krvi (učestalost nepoznata), kao i nivoa holesterola (često) i nivoa triglicerida (veoma često). Može doći do malog povećanja vrednosti mokraćne kiseline u krvi (približno 10 do 30 mg /L) tokom terapije (povremeno) i doprineti pojavi napada gihta.

Slučajevi nefrokalcinoze i / ili intrarenalne litijaze (učestalost nepoznata) povezani sa hiperkalciurijom, primećeni su kod prevremeno rođene dece lečene visokim dozama furosemida.

Kod pacijenata sa hepatocelularnom insuficijencijom može se javiti hepatična encefalopatija (povremeno) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Mogu se javiti auditorni poremećaji (povremeno) i retki slučajevi tinitusa, koji su generalno prolazni, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i hipoproteinemijom (nefrotski sindrom) (videti odeljak 4.4).

Slučajevi gluvoće (povremeno), ponekad ireverzibilni, prijavljeni su nakon oralne ili intravenske primene leka. Poremećaji sluha (povremeno) su prijavljivani prilikom istovremene primene sa aminoglikozidnim antibioticima.

Primena veoma velikih doza furosemida injekcijom, posebno kada se ne poštuje preporučena brzina primene (4 do 6 minuta za direktnu IV injekciju ili 4 mg u minuti za infuziju), može dovesti do prolaznih smanjenja oštine sluha koje su neuobičajene. Ova reakcija se takođe može javiti kada se lek primenjuje zajedno sa jednim od aminoglikozidnih antibiotika, koji su ototoksični.

Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, obično u kontekstu teške hipokalemije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Klinička slika kod akutnog ili hroničnog predoziranja prvenstveno zavisi od obima i posledica gubitka elektrolita i vode, na primer hipovolemija, dehidracija, hemokoncentracija, srčane aritmije prouzrokovane prekomernom diurezom. Simptomi ovih poremećaja uključuju ozbiljnu hipotenziju (koja može da dovede do šoka), akutnu bubrežnu insuficijenciju, trombozu, stanja delirijuma, flacidnu paralizu, apatiju i konfuziju.

Terapija bi trebala da ima za cilj nadoknadu tečnosti i korekciju elektrolitnog disbalansa. Zajedno sa prevencijom i terapijom ozbiljnih komplikacija, nastalih kao rezultat ovih poremećaja, i ostalih dejstava na telo, ova korektivna dejstva mogu zahtevati opšte i specifično intenzivno medicinsko praćenje i odgovarajuće terapijske mere.

Nije poznat specifičan antidot za furosemid. Ako je lek tek progutan, treba pokušati ograničiti sistemsku resorpciju aktivne supstance merama kao što su lavaža želuca ili redukcija resorpcije (npr. aktivnim ugljem).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Diuretici; snažni diuretici (Henleove petlje); sulfonamidski diuretici, monokomponentni.

ATC šifra: C03CA01

Furosemid je citostatik iz familije vinka alkaloida.

Mnoge eksperimentalne studije su pokazale da furosemid deluje duž čitavog nefrona izuzev na nivou distalnog tubula. Glavno dejstvo mu je u ascedentnom delu Henleove petlje uz kompleksne efekte na renalnu cirkulaciju. Protok krvi se preusmerava iz juksta-medularnog regiona u spoljašnji deo korteksa. Primarna renalna aktivnost furosemida je inhibicija aktivnog transporta hlorida u središnjem delu ascedentnog dela Henleove petlje. Reapsorpcija natrijum-hlorida iz nefrona je smanjena, te se produkuje hipotonični ili izotonični urin. Utvrđeno je da furosemid utiče na biosintezu prostaglandina (PG) i sistema renin-angiotenzin, kao i da menja permeabilnost bubrežnih glomerula za serumske proteine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Furosemid je slaba karboksilna kiselina koja se u gastrointestinalnom traktu javlja uglavnom u disosovanom obliku. Brzo se, ali nepotpuno resorbuje (60–70 %) nakon oralnog unošenja, a njegovi efekti su najizraženiji unutar 4 sata od primene. Najveći deo resorpcije odvija se u gornjim partijama duodenuma pri pH 5,0. Bez obzira na način primene, 69-97 % aktivnosti radioobeležene doze se izluči u prva 4 sata nakon primene leka. Furosemid se vezuje za serumske albumine, i u veoma maloj meri podleže biotransformaciji. Iz organizma se eliminiše najvećim delom (80-90 %) renalnom ekskrecijom u nepromenjenom obliku; mali deo doze podleže bilijarnoj eliminaciji i 10-15 % aktivnosti se može identifikovati u fecesu.

Oštećenje funkcije jetre / bubrega

U prisustvu bolesti jetre, bilijarna eliminacija se smanjuje do 50 %. Renalna insuficijencija ima mali uticaj na stopu eliminacije leka Edemid, ali kada je renalna funkcija manja od 20 %, produžava se vreme eliminacije furosemida.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata, gde je prisutan izvestan stepen oštećenja funkcije bubrega, produženo je vreme eliminacije furosemida.

Novorođenčad

Održavanje diuretičkog efekta se viđa kod novorođenčadi, moguće zbog nezrelosti tubularne funkcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Natrijum-hlorid

Voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor za parenteralnu primenu sadrži natrijumove soli furosemida bez ko-rastvarača (trećeg rastvora), ima pH vrednost od oko 9 i nema nikakvo apsorpciono dejstvo, tako da ako je pH manji od 7, dejstvo aktivnog sastojka može biti ubrzano. Prema tome, furosemid ne treba mešati sa kiselim rastvorima ili rastvorima sa slabo kiselim reakcijom, naročito ako imaju visok apsorpcioni kapacitet, kao što je slučaj sa rastvorima koji sadrže vitamin C i B, adrenalina ili noradrenalina. U ovim mešavinama, pH prelazi u kiseli opseg i slabo rastvorljivi furosemid precipitira u kristalni oblik.

Kada se pomešaju sa lekom Edemid, soli organskih baza mogu ubrzati svoje dejstvo (npr. lokalni anestetici, alkaloidi, narkotici, antihistaminici).

Nemojte mešati lek Edemid sa drugim lekovima iz iste grupe.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: rastvor se mora upotrebiti odmah nakon otvaranja ampule.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati lek na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru.

Za uslove čuvanja leka nakon prvog otvaranja: pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla hidrolitičke grupe I.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula od tamnog stakla tip I sa po 2 mL rastvora za injekcije (ukupno 5 x 2 mL) i Uputstvo za lek..

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03293-19-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.