

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FUROSEMID BELUPO, 40 mg, tablete

INN: furosemid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg furosemida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Izgled: okrugle tablete, bele boje, fasetiranih ivica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

FUROSEMID BELUPO je indikovano za terapiju stanja koja se karakterišu retencijom tečnosti i za terapiju blage do umerene hipertenzije, bilo kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija.

4.2. Doziranje i način primene

U principu, doza koja se koristi treba da bude najmanja moguća doza, dovoljna da se postigne željeni efekat.

Lek FUROSEMID BELUPO ima izuzetno veliku terapijsku širinu, a efekat je proporcionalan primenjenoj dozi. Lek FUROSEMID BELUPO je najbolje primeniti u pojedinačnoj dozi, jednom dnevno ili svaki drugi dan.

Uobičajena početna dnevna doza je 40 mg, zatim se vrši podešavanje doze, sve dok se ne postigne efektivna doza tj. doza održavanja. U blažim slučajevima dovoljno je primeniti 20 mg/dan ili 40 mg svaki drugi dan, dok se u slučaju rezistentnih edema mogu koristiti dnevne doze od 80 mg i veće, u vidu jedne ili dve doze na dan ili intermitentno. U jako teškim slučajevima potrebno je postepeno titrirati dozu furosemida do 600 mg/dan. Maksimalna preporučena doza furosemida je 1500 mg.

Deca: Preporučena doza za oralnu primenu kod dece je u rasponu od 1 do 3 mg/kg/dan, do maksimalne doze od 40 mg/dan.

Lekom FUROSEMID BELUPO nije moguće postići dozu od 20 mg. Za postizanje ove doze potrebno je koristiti lek odgovarajuće jačine, dostupan na tržištu.

Stariji pacijenti: Mogu se primeniti doze za odrasle, pri čemu treba imati u vidu da se furosemid kod starijih osoba sporije eliminiše. Dozu treba titrirati, sve dok se ne postigne željeni odgovor.

4.3. Kontraindikacije

Lek FUROSEMID BELUPO se NIKADA ne sme koristiti u sledećim situacijama:

- preosetljivost na furosemid ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu 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 furosemda, jer se ekskrecija furosemda uglavnom odvija preko žučnih kanala.

Lek FUROSEMID BELUPO se ne preporučuje tokom trudnoće i u kombinaciji sa litijumom, videti odeljak 4.5.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

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

Akcidentalan unos furosemda može izazvati hipovolemiju sa dehidracijom (videti odeljak 4.9).

Kod pacijenata sa hepatocelularnom insuficijencijom, lečenje treba sprovoditi sa oprezom i pod striktnim praćenjem hidro-elektrolitne ravnoteže, jer postoji rizik od pojave hepatičke encefalopatije (pogledajte Mere opreza). Ako se to dogodi, terapiju treba odmah prekinuti.

Kod pacijenata sa parcijalnom opstrukcijom urinarnog trakta, upotreba furosemda može dovesti do retencije urina. Stoga treba pažljivo pratiti izlučivanje urina, posebno na početku lečenja sa furosemidom.

Furosemid je sulfonamid. Mogućnost unakrsne alergije sa drugim sulfonamidima, posebno kada spadaju u antibiotike, nije dokazana ili uočena u kliničkom okruženju.

Upotreba diuretika kod akutne porfirije nije bezbedna, stoga je potreban oprez tokom primene.

Prijavljeni su slučajevi reakcije fotosenzitivnosti kod pacijenata koji su bili na terapiji furosemidom. Preporučuje se prekid terapije furosemidom, ukoliko se tokom terapije javi reakcija fotosenzitivnosti. Ako je neophodna ponovna terapija furosemidom, preporučuje se zaštita područja izloženih suncu i veštačkim UVA zracima.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Mere opreza

Terapija furosemidom zahteva posebno praćenje i prilagođavanje doze kod pacijenata sa:

- hipotenzijom; posebno kod pacijenata sa rizikom od cerebralne ili koronarne ishemije, ili drugih vaskularnih bolesti;
- hepatorelnim sindromom (bubrežna insuficijencija nastala zbog ozbiljnog oštećenja funkcije jetre);
- hipoproteinemijom, posebno kod pacijenata sa nefrotskim sindromom: moguće smanjenje efikasnosti delovanja furosemda i pojačavanje neželjenih dejstava, posebno ototoksičnosti; simptomatske hipotenzije, koja dovodi do vrtoglavice, nesvestice ili gubitka svesti. Može se desiti kod pacijenata koji se leče furosemidom, naročito kod starijih osoba, pacijenata na drugim lekovima koji mogu uzrokovati hipotenziju i pacijenata sa drugim zdravstvenim stanjima koja predstavljaju rizik za hipotenziju.

Balans vode i elektrolita

• Natrijum u krvi:

Vrednosti natrijuma u krvi treba proveriti pre početka terapije, zatim u redovnim intervalima. Bilo koji diuretik može izazvati hiponatremiju, ponekad sa ozbiljnim posledicama.

Kako smanjenje natrijuma u krvi u početku može biti asimptomatsko, redovno praćenje je neophodno i mora biti još frekventnije u populacijama u riziku, kao što su stariji pacijenti, posebno ako su podhranjeni i pacijenti sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8. i 4.9).

• Kalijum u krvi:

Pojava hipokalemije je glavni rizik pri primeni diuretika Henleove petlje. Rizik od pojave hipokalemije (<3,5 mmol/L) treba sprečiti kod nekih rizičnih populacija koje uključuju: stariji i/ili pothranjeni pacijenti,

odnosno pacijenti koji su na terapiji sa više lekova, osobe sa cirozom jetre (kod kojih je prisutan i edem i ascites), sa koronarnom srčanom bolešću ili insuficijencijom srca. Hipokalemija povećava srčanu toksičnost digitalisa i rizik od pojave aritmije. Kod pacijenata sa produženim QT intervalom (kongenitalno ili izazvano lekovima) na EKG –u, hipokalemija potencira pojavu teških poremećaja ritma, posebno *torsades de pointes*, koji potencijalno može imati fatalan ishod posebno u prisustvu bradikardije. Stoga je u takvim stanjima neophodna češća kontrola kalijuma. Prvu laboratorijsku analizu kalijuma treba uraditi u prvoj nedelji nakon početka primene leka FUROSEMID BELUPO.

• Šećer u krvi:

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

• Mokraćna kiselina u krvi:

Manjak vode i natrijuma izazvan furosemidom smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline preko urina. Kod pacijenata sa hiperurikemijom, može se povećati učestalost napada gihta. Stoga treba biti oprezan kod pacijenata sa gihtom.

• Kreatinin u krvi:

Redovno praćenje kreatinina u krvi se generalno preporučuje tokom terapije furosemidom. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata kod kojih postoji rizik od teškog disbalansa vode i elektrolita (povraćanje, dijareja, prekomerno znojenje itd.). Dehidracija, hipovolemija i poremećaj acido-bazne ravnoteže zahtevaju primenu korektivnih mera, a takođe mogu zahtevati i privremeni prekid terapije lekom FUROSEMID BELUPO.

Istovremena upotreba sa risperidonom:

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama za risperidon kod starijih pacijenata sa demencijom, veća incidence smrtnosti je primećena kod pacijenata koji su bili na terapiji furosemidom i risperidonom (7,3%; srednja starost 89 godina, raspon 75-97 godina) u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji samo risperidonom (3,1%; srednja starost 84 godine, raspon 70-96 godina) ili samo furosemidom (4,1%; srednja starost 80 godina, raspon 67-90 godina). Istovremena primena risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika u niskim dozama) nije dala slične nalaze. Nije identifikovan nijedan patofiziološki mehanizam koji bi objasnio ovaj efekat i niti je uočen bilo koji zajednički neposredni uzrok smrti. Međutim, pre odluke o istovremenom korišćenju treba obratiti pažnju na odnos koristi i rizika ove kombinacije ili istovremene primene terapije sa drugim jakim diureticima.

Povećan mortalitet nije primećen kod pacijenata koji su uzimali druge diuretike istovremeno sa risperidonom. Bez obzira na primenjenu terapiju, dehidracija je faktor rizika za smrtnost i stoga se mora sprečiti kod starijih pacijenata sa demencijom (videti odeljak 4.3). Moguće je pogoršanje ili aktiviranje sistemskog eritemskog lupusa.

Sportisti:

Sportisti moraju biti obavešteni da ovaj lek sadrži aktivnu supstancu koja može izazvati pozitivnu reakciju u anti-doping testovima.

Novorođenčad i nedonoščad:

Kod novorođenčadi i nedonoščadi, dugotrajna upotreba furosemida u visokim dozama nosi rizik od nastanka nefrokalcinoze i/ili intrarenalne litijaze. Zbog toga se preporučuje ultrazvučni pregled bubrega.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno galaktoznom malapsorcijom ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji ne štete kalijum

Hipokalemija je promovišući faktor za aritmiju (posebno *torsades de pointes*) i povećava toksičnost određenih lekova, na primer digoksina. Kao rezultat, lekovi koji mogu izazvati hipokalemiju uključeni su u veliki broj interakcija.

U ove lekove spadaju diuretici koji ne štede kalijum, sami ili u kombinaciji, stimulatívni laksativi, glukokortikoidi, tetrakosaktid i amfotericin B (I.V. primenjen).

Lekovi koji ne štede natrijum

Neki lekovi su češće uključeni u nastanak hiponatremije. To uključuje diuretike, dezmpresin, inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, karbamazepin i okskarbazepin. Kombinovana upotreba ovih lekova povećava rizik od nastanka hiponatrijemije.

Ototoksični lekovi

Istovremena primena ototoksičnih lekova povećava rizik od kohleovestibularnog oštećenja. Ako je istovremena primena neophodna, potrebno je pojačati praćenje funkcije sluha.

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

Kombinacije koje se ne savetuju

Litijum

Povećan nivo serumskog litijuma može se javiti sa znacima predoziranja, kao što je slučaj kod pacijenata koji su na dijeti sa niskim unosom natrijuma (smanjeno izlučivanje litijuma u urinu). Ako se istovremena primena ne može izbeći, neophodno je pažljivo praćenje nivoa litijuma u krvi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtevaju oprez

Acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama (≥ 1 g po dozi i / ili ≥ 3 g na dan) ili analgetičkim ili antipiretičkim dozama (≥ 500 mg po dozi i / ili <3 g na dan)

Akutna bubrežna insuficijencija može se javiti kod dehidriranih pacijenata zbog smanjene glomerularne filtracije nastale kao posledica redukovane sinteze bubrežnog prostaglandina. Pored toga, može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Na početku terapije pacijente treba hidrirati, a bubrežnu funkciju pratiti.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Akutna bubrežna insuficijencija može se javiti kod populacija koje su pod rizikom (stariji i/ili dehidrirani pacijenti), zbog smanjene glomerularne filtracije (NSAIL-indukovana inhibicija vazodilatatornih prostaglandina). Dodatno, može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Na početku terapije pacijente treba hidrirati, a bubrežnu funkciju pratiti.

Ostali lekovi koji ne štede kalijum

Postoji povećan rizik od hipokalemije. Vrednosti kalijuma u krvi treba pratiti i ako je potrebno, korigovati.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija pojačava toksične efekte glikozida digitalisa. Hipokalemiju treba korigovati pre početka terapije i vršiti kliničko, elektrolitsko i elektrokardiografsko praćenje.

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

Iako upotreba leka FUROSEMID BELUPO u kombinaciji sa ovom grupom lekova može biti korisna kod nekih pacijenata, mogućnost hipokalemije, kao i hiperkalemije kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i dijabetesom, se ne može isključiti. Potrebno je praćenje vrednosti kalijuma u krvi i po potrebi, EKG praćenje. Ako postoji potreba, primena terapije se može ponovo razmotriti.

Aminoglikozidi

Postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti indukovane aminoglikozidima (insuficijencija funkcije bubrega zbog dehidracije uzrokovane diuretikom).

Istovremena primena sa ovim lekovima je moguća ako se prati stanje hidracije pacijenta, kao i bubrežna i kohleovestibularna funkcija i, ako je potrebno, koncentracije aminoglikozida u plazmi.

Fenitoin (i ekstrapolacijom fosfenitoin)

Diuretičko dejstvo može se smanjiti do 50%. Mogu se koristiti veće doze furosemida.

Karbamazepin

Postoji rizik od pojave simptomatske hiponatrijemije. Potrebno je kliničko i laboratorijsko praćenje. Ako je moguće, treba koristiti diuretike iz različitih terapijskih grupa.

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

Postoji rizik od iznenadne pojave hipotenzije i/ili akutne insuficijencije bubrega kod pacijenata sa već postojećom dehidracijom i manjkom natrijuma, na početku terapije ili sa povećanjem doze inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima ili blokator receptora angiotenzina II.

Prethodna antihipertenzivna terapija diureticima koja je dovela do smanjenja natrijuma, zahteva primenu bilo koji od ove dve mere:

- Prestanak primene diuretika u trajanju od 3 dana pre početka terapije ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II, praćeno ponovnom primenom diuretika koji ne šteti kalijum, ako postoji potreba.
- Primena niskih početnih doza ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II praćeno postepenom titracijom doze.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji su na terapiji diureticima, početne doze ACE inhibitora treba da budu vrlo niske, a terapija, u koliko je moguće, započeta nakon smanjenja doze istovremeno primenjenog diuretika koji ne šteti kalijum.

U svakom slučaju, potrebno je pratiti funkciju bubrega (nivo kreatinina u serumu) tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II.

Torsadogeni lekovi: antiaritmici klase Ia (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid) i antiaritmici III klase (amjodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid), određeni fenotiazinski neuroleptici (hlorpromazin, cijamemazin, flufenazin, levomepromazin, pipotiazin), benzamidi (amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol, pipamrenon), drugi neuroleptici (pimozid, sertindol, flupentiksol, zuklopentiksol), drugi lekovi: bepridil, cisaprid, difemanil, dolasetron I.V, dronedaron, spiramicin I.V, eritromicin I.V, mizolastin, levofloksacin, halofantrin, lumefantrin, pentamidin, vinkamin I.V, moksifloksacin, mekuitazine, metadon, prukaloprid, toremifen, jedinjenja arsena, citalopram, escitalopram, itd.

Postoji povećan rizik od pojave ventrikularnih aritmija, posebno *torsades de pointes*. Hipokalemiju treba korigovati pre početka terapije i vršiti kliničko, elektrolitsko i elektrokardiografsko praćenje.

Metformin

Može se javiti laktatna acidoza izazvana metforminom, uzrokovana oštećenjem funkcije bubrega u vezi sa diureticima, posebno diureticima Henleove petlje. Metformin se ne sme koristiti ako je nivo kreatinina u serumu veći od 15 mg/L (135 mikromola/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromola/L) kod žena.

Kontrastna sredstva na bazi joda

Ako terapija diureticima uzrokuje dehidraciju, postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, naročito kada se koriste kontrastna sredstva na bazi joda u visokim dozama. Pacijenti moraju biti rehidrirani pre primene kontrastnih sredstava na bazi joda.

Baklofen

Postoji povećan rizik od hipotenzije, posebno ortostatske hipotenzije. Krvni pritisak treba pratiti i prilagoditi doze antihipertenzivne terapije ako je potrebno.

Kombinacije čiju upotrebu treba razmotriti

Ciklosporin

Postoji rizik od pojave povišene vrednosti kreatinina u serumu bez promena koncentracije ciklosporina u plazmi, čak i kada nema nedostatka vode/natrijuma. Pored toga, postoji rizik od hiperurikemije i komplikacija kao što je giht.

Neuroleptici

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije, posebno ortostatske hipotenzije.

Imipraminski antidepressivi

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije, posebno ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije, posebno ortostatske hipotenzije.

Alfa-blokatori koji se upotrebljavaju u urologiji: alfuzosin, doksazosin, prazosin, terazosin, tamsulosin

Postoji povećano hipotenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Alfa-blokatori sa antihipertenzivnim dejstvom

Postoji povećano hipotenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Lekovi na bazi platine

Postoji rizik od dodatnih ototoksičnih i/ili nefrotoksičnih efekata.

Derivati nitrata/nitrita

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije, posebno ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale teratogeni efekat furosemida.

Trenutno ne postoji dovoljno relevantnih kliničkih podataka da bi se utvrdilo da li furosemid ima potencijalno teratogeni efekat kada se primenjuje tokom trudnoće.

Generalno gledano, furosemid ne treba primenjivati kod žena tokom trudnoće i nikad ga ne propisivati kod fizioloških edema (koji ni ne zahtevaju terapiju).

Diuretici mogu izazvati placentalnu ishemiju, sa rizikom pojave fetalne hipotrofije. Upotreba leka FUROSEMID BELUPO tokom trudnoće zahteva praćenje fetalnog razvoja.

Diuretici (koji se uzimaju oralno) su ipak neophodni u lečenju srčanih, jetrenih ili bubrežnih edem kod trudnica.

Dojenje

Furosemid se izlučuje u majčino mleko. Rizik od neželjenih efekata kod novorođenčadi ne može se isključiti. Dalje, diuretici Henleove petlje smanjuju izlučivanje mleka i inhibiraju laktaciju počevši od pojedinačne doze od 40 mg.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Količine i učestalost propisanih doza iz literature se odnose na studije 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 epidermalna nekroliza, akutna generalizovana eritematozna pustuloza (AGEP), osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva						Rabdomioliza *
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećan volumen urina*		Tubulointersticijalni nefritis		Retencija urina*, nefrokalcinoza*, intrarenalna litijaza*
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktičke i/ili anafilaktoidne 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		Hemokoncentracija*	Trombocitopenija	Neutropenija, eozinofilija	Agranulocitoza, aplazija kostne srži	
Hepatobiliarni poremećaji					Holestaza, povišen nivo transaminaza jetre	

Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija*			Vaskulitis		Tromboza*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hidro-elektrolitni disbalans*, dehidracija*, hipovolemija*, povećan nivo 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				povišena telesna temperatura		

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

Povremeno su primećeni povišene vrednosti glukoze u krvi, obično tokom kratkotrajnih terapija visokim dozama, naročito kod intravenske primene. Prijavljivana je (povremeno) smanjena tolerancija na ugljene hidrate.

Kod pacijenata sa dijabetesom primećeni su slučajevi kod kojih vrednosti 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 alkalozia (učestalost nepoznata).

Hipovolemija i dehidracija mogu dovesti do hemokoncentracije (često) sa rizikom od tromboze (učestalost nepoznata), 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 visokih doza ili kod pacijenata sa cirozom, kod pothranjenih ili pacijenata sa srčanom insuficijencijom (videti 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 FUROSEMID BELUPO primenjuje u kombinacija sa hinidinskim antiaritmicima.

Pseudo-Bartterov sindrom (koji uključuje hipokalemiju, hipohloremiju, alkalozu i hiperaldosteronizam) može nastati ako postoji pogrešna i/ili dugotrajna upotreba leka FUROSEMID BELUPO (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 povišenje serumskog kreatinina (veoma često), uree u krvi (učestalost nepoznata), kao i holesterola (često) i triglicerida (veoma često). Može doći do malog povećanja nivoa 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 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.

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

Hipovolemija usled dehidracije, zajedno sa disbalansom vode i elektrolita može se videti nakon predoziranja lekom FUROSEMID BELUPO. Terapija se sastoji u nadoknadi elektrolita. 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 i tešku hipotenziju (koja može da dovede do šoka), akutnu bubrežnu insuficijenciju, trombozu, stanje delirijuma, flakcidnu paralizu, apatiju i konfuziju.

Lečenje treba da ima za cilj nadoknadu tečnosti i korekciju disbalansa elektrolita. Istovremeno sa prevencijom i terapijom ozbiljnih komplikacija koje su posledice ovakvih poremećaja i ostalih dejstva na organizam, pored korektivnih mera može biti potrebe za opštim i specifičnim intenzivnim monitoringom i terapijskim merama.

Nije poznat specifičan antidot za furosemid. Ubrzo nakon ingestije leka, treba pokušati ograničiti sistemsku resorpciju aktivne supstance merama kao što su lavaža želuca ili redukovati resorpciju (npr. aktivnim ugljem).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC kod: C03CA01

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 jukstamedularnog regiona u spoljašnji deo - korteks.

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 hipotončan i izotoničan urin.

Utvrđeno je da furosemid utiče na biosintezu prostaglandina (PG) i sistem renin-angiotenzin, kao i da menja permeabilnost glomerula bubrega za serumske proteine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Furosemid je slaba karboksilna kiselina koja je uglavnom u disociranom obliku u gastrointestinalnom traktu.

Furosemid se brzo, ali nepotpuno resorbuje (60–70 %) nakon oralnog unošenja, a njegovi efekti su najizraženiji unutar 4 sata od unosa. Najveći deo resorpcije odvija se u gornjim partijama duodenuma pri pH 5,0. Bez obzira na način unošenja, 69-97 % aktivnosti radioaktivno obeleženog furosemida se izluči u prva 4 sata.

Furosemid se vezuje za albumine plazme, a metaboliše se u neznatnom obimu.

Furosemid se iz organizma eliminiše najvećim delom (80-90%) renalnom ekskrecijom, dok se preostalih 10-15% eliminiše preko žuči (fecesom).*Insuficijencija jetre/bubrega*

U prisustvu bolesti jetre, eliminacija preko žuči se smanjuje do 50 %. Renalna insuficijencija ima mali uticaj na eliminaciju leka FUROSEMID BELUPO, ali kada je renalna funkcija manja od 20 %, povećava se vreme eliminacije furosemida.*Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata je produženo vreme eliminacije kada je prisutna renalna insuficijencija.*Novorođenčad*

Neprekidan diuretički efekat je zabeležen kod novorođenčadi, verovatno usled nerazvijene funkcije tubula.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni;
Kroskarmeloza-natrijum;
Talk;
Povidon K30;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 20 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC)
Mosorska 1, Beograd

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

515-01-03735-19-001

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

Datum prve dozvole: 16.03.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.