

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml roztworu zawiera 10 mg furosemidu.

Każda ampułka z 2 ml roztworu zawiera 20 mg furosemidu.

Każda ampułka z 4 ml roztworu zawiera 40 mg furosemidu.

Każda ampułka z 5 ml roztworu zawiera 50 mg furosemidu.

Każda ampułka z 25 ml roztworu zawiera 250 mg furosemidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każdy 1 ml roztworu zawiera 3,686 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji (płyn do wstrzykiwań / do infuzji).

Przezroczysty, bezbarwny lub niemal bezbarwny roztwór, pozbawiony widocznych cząstek.

pH pomiędzy 8,0 i 9,3.

Osmolarność 260 - 310 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest wskazany, jeśli po doustnym podaniu furosemidu nie uzyskano wystarczającej diurezy lub jeśli podawanie doustne nie jest możliwe:

- w obrzęku i (lub) wodobrzuszu spowodowanym przez choroby serca lub wątroby
- w obrzęku spowodowanym przez choroby nerek
- w obrzęku płuc (np. w przypadku ostrej niewydolności serca)
- w przełomie nadciśnieniowym (jako dodatek do innych środków terapeutycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie, głównie w zależności od powodzenia terapii. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, która pozwala osiągnąć zamierzony skutek terapeutyczny.

Dawkowanie

Dorośli

Obrzęk i (lub) wodobrzusze spowodowane przez choroby serca lub wątroby

Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym. W przypadku trudno ustępującego obrzęku, jeśli to konieczne, należy powtórzyć dawkę aż do uzyskania diurezy.

Obrzęk spowodowany zaburzeniami czynności nerek

Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym. W przypadku trudno ustępującego obrzęku, jeśli to konieczne, należy powtórzyć dawkę aż do uzyskania diurezy. U pacjentów z zespołem nerczycowym, dawka musi być dobierana ostrożnie, ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych.

Obrzęk płuc (np. w ostrej niewydolności serca)

Stosować w połączeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Dawka początkowa wynosi 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu) przy podaniu dożylnym.

Jeżeli nie wystąpi nasilenie się diurezy, należy powtórzyć dawkę po 30 do 60 minutach, w razie konieczności podwajając ją.

Przełom nadciśnieniowy

Od 2 do 4 ml (co odpowiada 20 do 40 mg furosemidu), łącznie z innymi środkami leczniczymi.

U dorosłych, zalecana maksymalna dawka dobową furosemidu nie powinna być większa niż 1500 mg.

Dzieci i młodzież

W przypadku niemowląt i dzieci w wieku poniżej 15 lat furosemid należy podawać pozajelitowo tylko w wyjątkowych sytuacjach. Średnia dawka dobową wynosi 0,5 mg furosemidu/kg masy ciała.

W wyjątkowych przypadkach dawka ta może wynosić do 1 mg furosemidu/kg masy ciała przy podawaniu dożylnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę. Dawka jest następnie stopniowo zwiększana, aż do uzyskania wymaganej odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 442 mikromoli/l [> 5 mg/dl]), zaleca się, aby nie przekraczać szybkości wstrzyknięcia lub infuzji 0,25 ml roztworu na minutę (co odpowiada 2,5 mg furosemidu na minutę).

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego lub domięśniowego.

Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, zwykle podaje się dożylnie.

W wyjątkowych przypadkach, gdy nie jest możliwe podanie doustne ani dożylnie, Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, można podawać domięśniowo, ale nie jest to właściwe w stanach ostrych (w przypadku wystąpienia obrzęku płuc) oraz nie w dużych dawkach.

Pozajelitowe podanie furosemidu jest wskazane w przypadku, gdy podanie doustne jest niemożliwe lub nieskuteczne (np. w przypadku słabego wchłaniania jelitowego), lub gdy wymagane jest szybkie działanie.

Aby osiągnąć optymalną skuteczność i zapobiec reakcjom wyrównawczym, na ogół preferowana jest ciągła infuzja furosemidu, zamiast wielokrotnego podawania we wstrzyknięciu.

W przypadku, kiedy stosuje się podawanie pozajelitowe, zaleca się możliwie najszybsze przejście na podawanie doustne.

Furosemid należy podawać dożylnie w powolnym wstrzyknięciu. Nie należy przekraczać szybkości 0,4 ml roztworu na minutę (co odpowiada 4 mg furosemidu).

W przypadku, gdy wymagane jest zwiększenie dawki do 25 ml (co odpowiada 250 mg furosemidu), dawkę tę należy podać pompą infuzyjną. W razie potrzeby, roztwór do wstrzykiwań można rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Furosemide Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, nie powinien być podawany razem z innymi lekami w tej samej strzykawce.

Należy upewnić się, że pH gotowego do użycia roztworu do wstrzykiwań mieści się w zakresie od słabo zasadowego do obojętnego (pH nie mniejsze niż 7). Nie należy stosować roztworów kwasowych, ponieważ może dojść do wytrącenia się substancji czynnej.

Czas stosowania

Czas stosowania zależy od charakteru i ciężkości choroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na furosemid, sulfonamidy (możliwa alergia krzyżowa z furosemidem) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Niewydolność nerek ze skąpomoczem, niereagująca na leczenie furosemidem.
- Niewydolność nerek w wyniku zatrucia środkami nefrotoksycznymi lub hepatotoksycznymi.
- Niewydolność nerek związana ze śpiączką wątrobową.
- Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy związany z encefalopatią wątrobową.
- Ciężka hipokaliemia (patrz punkt 4.8).
- Ciężka hiponatremia.
- Hipowolemia lub odwodnienie.
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Staranne monitorowanie jest wymagane w następujących przypadkach:

- niedociśnienie;
- jawna lub utajona cukrzyca (konieczne regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi);
- dna moczanowa (konieczne regularne kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy);
- niedrożność dróg moczowych (np. pacjenci z rozrostem gruczołu krokowego, wodonerczem, zwężeniem moczowodu);
- hipoproteinemia, np. związana z zespołem nerczycowym (należy starannie dobrać dawkę);
- zespół wątrobowo-nerkowy (szybko postępujące zaburzenie czynności nerek związane z ciężką chorobą wątroby, np. z marskością wątroby);
- u pacjentów, którzy byłoby szczególnie narażeni na ryzyko niepożądanego znacznego spadku ciśnienia krwi, np. pacjenci z zaburzeniami krążenia naczyniowo-mózgowego lub z chorobą niedokrwienną serca;
- u wcześniaków (ryzyko wystąpienia wapnicy nerek lub kamicy nerkowej; należy monitorować czynność nerek i przeprowadzać badania ultrasonograficzne nerek).

U wcześniaków z zespołem niewydolności oddechowej, leczenie z zastosowaniem furosemidu w pierwszych tygodniach życia może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego.

U pacjentów przyjmujących furosemid może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze prowadzące do zawrotów głowy, omdlenia lub utraty przytomności. Dotyczy to w szczególności pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki mogące powodować niedociśnienie tętnicze oraz pacjentów z innymi stanami chorobowymi, z którymi wiąże się ryzyko niedociśnienia.

U pacjentów z zaburzeniami oddawania moczu (np. z rozrostem gruczołu krokowego) furosemid należy stosować wyłącznie w przypadku zapewnienia swobodnego przepływu moczu, ponieważ nagły początek przepływu moczu może prowadzić do wywołania zatrzymania moczu, z nadmiernym rozszerzeniem pęcherza.

Furosemid powoduje zwiększone wydalanie sodu i chlorku, a w konsekwencji wody. Wydalanie innych elektrolitów (zwłaszcza potasu, wapnia i magnezu) jest zwiększone. Ponieważ podczas terapii furosemidem często obserwuje się zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej w wyniku

zwiększonego wydalania elektrolitów, wskazane jest regularne monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy.

Podczas długotrwałego leczenia produktem Furosemide Kalceks należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitowy w surowicy (zwłaszcza potasu, sodu i wapnia), wodorowęglanów, kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego, a także stężenie glukozy we krwi.

Szczególnie dokładne monitorowanie jest niezbędne konieczne u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej lub w przypadku zwiększonej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub intensywnego pocenia się). Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie, jak również wszelkie istotne oraz inne znaczące zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub równowagi kwasowo-zasadowej. Może to wymagać tymczasowego przerwania podawania furosemidu.

Na możliwy rozwój zaburzeń równowagi elektrolitowej wpływają choroby podstawowe (np. marskość wątroby, niewydolność serca), stosowane jednocześnie produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i dieta.

Zmniejszenie masy ciała spowodowane zwiększonym wydalaniem moczu nie powinno przekraczać 1 kg/dobę, niezależnie od objętości wydalanego moczu.

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem:

W kontrolowanych placebo badaniach z użyciem rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, obserwowano wyższą śmiertelność u pacjentów leczonych równocześnie furosemidem i rysperydonem (7,3 %; średni wiek 89 lat, zakres 75 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1 %, średni wiek 84 lata, zakres 70 do 96 lat) lub samym furosemidem (4,1 %; średni wiek 80 lat, zakres 67 do 90 lat). Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi wynikami.

Nie zidentyfikowano mechanizmu patofizjologicznego tego zjawiska, a także nie zaobserwowano spójnego wzorca odnośnie przyczyny śmierci. Niemniej jednak, należy zachować ostrożność, a lekarz powinien rozważyć ryzyko oraz korzyści wynikające z takiego połączenia, przed podjęciem decyzji o leczeniu. Niezależnie od leczenia, ogólnym czynnikiem ryzyka zgonu było odwodnienie i dlatego należy go unikać u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem (patrz punkt 4.3).

Istnieje ryzyko zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układuowego.

Inne składniki

Produkt leczniczy zawiera 3,686 mg sodu w każdym ml roztworu, co odpowiada 0,18 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glukokortykoidy, karbenoksolon, środki przeczyszczające i lukrecja

Jednoczesne stosowanie furosemidu i glukokortykoidów, karbenoksolonu lub środków przeczyszczających może prowadzić do zwiększonej utraty potasu z jednoczesnym ryzykiem rozwoju hipokalemii. Duże dawki lukrecji wywierają taki sam wpływ jak karbenoksolon.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i wysokie dawki salicylanów

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna i kwas acetosalicylowy) mogą osłabiać działanie furosemidu. U pacjentów, u których podczas leczenia furosemidem wystąpi hipowolemia lub odwodnienie, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wywołać ostrą niewydolność nerek. W przypadku jednoczesnego stosowania furosemidu z wysokimi dawkami salicylanów, toksyczność salicylanów może być zwiększona.

Produkty lecznicze, które podlegają istotnemu wydzielaniu kanalikowemu

Probenecyd, metotreksat i inne produkty lecznicze, które, podobnie jak furosemid, ulegają znacznemu wydzielaniu kanalikowemu, mogą osłabiać działanie furosemidu.

Z drugiej strony, furosemid może zmniejszać nerkową eliminację probenecydu, metotreksatu.

W przypadku leczenia wysokimi dawkami (w szczególności zarówno furosemidu jak i innych

substancji), może to prowadzić do zwiększenia stężenia w surowicy oraz zwiększonego ryzyka działań niepożądanych spowodowanego przez furosemid lub jednocześnie podawany produkt leczniczy.

Fenytoina

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie fenytoiny zmniejsza działanie furosemidu.

Glikozydy nasercowe i inne produkty, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT

Przy jednoczesnym leczeniu glikozydami nasercowymi należy zauważyć, że wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy nasercowe jest zwiększona u pacjentów z hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią, które mogą rozwijać się podczas leczenia furosemidem.

Istnieje zwiększone ryzyko arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*) przy jednoczesnym stosowaniu leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (np. terfenadyna, niektóre leki przeciwarystmiczne klasy I i III) oraz w przy zaburzeniach elektrolitowych.

Leki nefrotoksyczne

Furosemid może nasilać nefrotoksyczne działanie leków wykazujących toksyczny wpływ na nerki (np. antybiotyków takich jak aminoglikozydy, cefalosporyny, polimyksyny).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie furosemid i duże dawki niektórych cefalosporyn może wystąpić pogorszenie czynności nerek.

W przypadku stosowania furosemidu w celu uzyskania wymuszonej diurezy w czasie leczenia cisplatyną, furosemid należy stosować tylko w małej dawce (np. 40 mg u pacjentów z prawidłową czynnością nerek) i utrzymywać dodatni bilans płynów. W przeciwnym razie nefrotoksyczność cisplatyny może ulec zwiększeniu.

Leki ototoksyczne

Ototoksyczność aminoglikozydów (np. kanamycyny, gentamycyny, tobramycyny) i innych ototoksycznych produktów leczniczych może być zwiększona podczas jednoczesnego podawania z furosemidem. Występujące zaburzenia słuchu mogą być nieodwracalne. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania cisplatyny i furosemidu możliwe jest wystąpienie uszkodzeń słuchu.

Lit

Jednoczesne podawanie furosemidu i litu prowadzi do zwiększenia kardiotoksycznego i neurotoksycznego działania litu z powodu zmniejszonego wydalania litu. Dlatego zaleca się, aby u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jeśli jednocześnie z furosemidem stosuje się inne leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub leki o działaniu hipotensyjnym, należy spodziewać się zwiększonego spadku ciśnienia krwi.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II

Znaczne obniżenie ciśnienia krwi ze wstrząsem i pogorszenie czynności nerek (w niektórych przypadkach ostra niewydolność nerek) zaobserwowano szczególnie, gdy inhibitor ACE lub antagonist receptoru angiotensyny II był podawany po raz pierwszy lub po raz pierwszy w wysokich dużych dawkach. Dlatego, jeśli to możliwe, leczenie furosemidem należy tymczasowo przerwać lub przynajmniej zmniejszyć dawkę na 3 dni przed rozpoczęciem podawania inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II, albo przed zwiększeniem ich dawki.

Teofilina i środki zwiotczające mięśnie typu kurary

Działanie teofiliny lub środków zwiotczających mięśnie (pochodne typu kuraryny) może ulegać nasileniu podczas stosowania furosemidu.

Leki przeciwcukrzycowe

Działanie leków przeciwcukrzycowych może być osłabione podczas jednoczesnego podawania furosemidu.

Sympatykomimetyki

Działanie sympatykomimetyków podwyższających ciśnienie krwi (np. epinefryny, noradrenaliny) może być osłabione podczas jednoczesnego podawania furosemidu.

Rysperydon

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych rysperydonem, a przed podjęciem decyzji o leczeniu należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające ze skojarzonego lub równoczesnego leczenia rysperydonem z furosemidem lub innymi silnymi diuretykami. (patrz punkt 4.4., odnośnie zwiększonej śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, którzy otrzymują jednocześnie rysperydon).

Lewotyroksyna

Duże dawki furosemidu mogą hamować wiązanie hormonów tarczycy z białkami transportowymi. Może to spowodować początkowy, przejściowe zwiększenie stężenia wolnych hormonów tarczycy, a następnie ogólny spadek całkowitego stężenia hormonów tarczycy. Należy kontrolować stężenie hormonów tarczycy.

Inne interakcje

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i furosemidu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dny moczanowej w następstwie hiperurykემii indukowanej furosemidem i zaburzeniami wydalania kwasu moczowego przez cyklosporynę.

U pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia nerek związanych ze stosowaniem środków kontrastowych, pogorszenie czynności nerek występowało częściej po badaniu kontrastowym z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego u pacjentów leczonych furosemidem niż u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali jedynie dożylnie płyny w celu nawodnienia przed badaniem kontrastowym.

W pojedynczych przypadkach dożylne podawanie furosemidu może spowodować uczucie gorąca, pocenie się, niepokój, nudności, zwiększenie ciśnienia krwi i tachykardię w ciągu 24 godzin od przyjęcia chloralu wodzianu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania furosemidu i chloralu wodzianu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Furosemid może być stosowany w czasie ciąży wyłącznie przez krótki czas, dopiero po szczególnie uważnej analizie wskazania do jego stosowania, ponieważ furosemid przenika przez barierę łożyskową.

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

Jeżeli stosowanie furosemidu jest niezbędne w leczeniu niewydolności serca lub nerek u kobiet w ciąży, konieczne jest staranne monitorowanie hematokrytu, elektrolitów i wzrostu płodu. Podczas leczenia furosemidem możliwe jest wypieranie bilirubiny z wiązania z albuminami, a tym samym podwyższenie ryzyka wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych w wyniku hiperbilirubinemii.

Furosemid przenika przez barierę łożyskową i we krwi pępowinowej osiąga 100 % stężenia w surowicy matki. Dotychczas nie opisywano zaburzeń rozwojowych u ludzi, które mogą być związane z narażeniem na furosemid. Jednakże doświadczenia są zbyt ograniczone, aby umożliwić jednoznaczną ocenę potencjalnego szkodliwego wpływu na zarodek/płód. U płodu wytwarzanie moczu może być stymulowane w macicy. U wcześniaków leczonych furosemidem obserwowano występowanie kamicy moczowej.

Karmienie piersią

Furosemid przenika do mleka ludzkiego i może hamować laktację. Dlatego kobietom karmiącym piersią nie wolno podawać furosemidu. Jeśli jest to wskazane, podczas leczenia należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet jeśli jest stosowany zgodnie z przeznaczeniem, ten produkt leczniczy może wpływać na zdolność reagowania, zaburzając zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania niebezpiecznych czynności. Ryzyko jest większe na początku leczenia, przy zwiększeniu dawki, podczas zmian leku i w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następującej definicji częstotliwości:

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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych literaturowych i dotyczy badań, w których łącznie 1 387 pacjentów przyjmujących różne dawki furosemidu było leczonych w różnych wskazaniach.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: hemokoncentracja (w przypadku nadmiernej diurezy).

Niezbyt często: małopłytkowość.

Rzadko: eozynofilia, leukopenia.

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.

Oznakami agranulocytozy mogą być: gorączka z dreszczami, zmiany w błonie śluzowej i ból gardła.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: alergiczne reakcje skórne i błon śluzowych (patrz "Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej").

Rzadko: ciężkie reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, takie jak wstrząs anafilaktyczny (leczenie: patrz punkt 4.9). Początkowe objawy wstrząsu obejmują reakcje skórne, takie jak zaczerwienienie lub pokrzywka, niepokój, ból głowy, pocenie się, nudności, sinicę.

Częstość nieznana: zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym objawowe), odwodnienie i hipowolemia (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku), zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi.

Często: hiponatremia i hipochloremia (szczególnie jeśli podaż chlorku sodu jest ograniczona), hipokalemia (szczególnie w przypadku jednoczesnej zmniejszonej podaży potasu i (lub) zwiększonej utraty potasu, np. na skutek wymiotów lub przewlekłej biegunki), zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi oraz napady dny moczanowej.

Typowe objawy hiponatremii to apatia, skurcze łydek, utrata apetytu, osłabienie, senność, wymioty i dezorientacja.

Hipokalemia może przejawiać się objawami nerwowo-mięśniowymi (osłabienie mięśni, parastezje, niedowład), jelitowymi (wymioty, zaparcia, meteoryzm), nerkowymi (wielomocz, polidypsja) i objawami ze strony serca (zaburzenia w powstawaniu i przewodzeniu impulsów w sercu). Duże straty potasu mogą prowadzić do porażennej niedrożności jelit lub zaburzeń świadomości, a nawet śpiączki.

Niezbyt często: obniżona tolerancja glukozy i hiperglikemia. U pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą może to prowadzić do pogorszenia kontroli metabolicznej oraz ujawnienia się utajonej cukrzycy (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: hipokalcemia, hipomagnezemia, kwasica metaboliczna, zespół pseudo-Barttera (związany z nadużywaniem i (lub) długotrwałym stosowaniem furosemidu).

Hipokalcemia może w rzadkich przypadkach wywołać tężyczkę.

Hipomagnezemia może w rzadkich przypadkach wywołać tężyczkę lub zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: encefalopatia wątrobowa u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Rzadko: parestezja.

Częstość nieznana: zawroty głowy, omdlenie i utrata przytomności, ból głowy.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zaburzenia słuchu, głównie odwracalne, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. zespołem nerczycowym) i (lub) w przypadku zbyt szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Głuchota (niekiedy nieodwracalna).

Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia naczyń

Bardzo często (w przypadku podania dożylnego): niedociśnienie, w tym zespół ortostatyczny (patrz punkt 4.4).

Rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych.

Częstość nieznana: zakrzepica (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku).

W przypadku nadmiernej diurezy mogą wystąpić problemy z krążeniem (włączając w to zapaść krążeniową), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i dzieci, które objawiają się głównie bólem głowy, zawrotami głowy, niewyraźnym widzeniem, suchością w jamie ustnej, niedociśnieniem i zaburzeniem regulacji ortostatycznej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności.

Rzadko: wymioty, biegunka.

Bardzo rzadko: ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: cholestaza wewnątrzwątrobowa, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, pokrzywka, wysypki, zmiany pęcherzowe, rumień wielopostaciowy, pemfigoid, złuszczone zapalenie skóry, plamica, nadwrażliwość na światło.

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostowa (AGEP), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), reakcje lichenoidowe.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: zgłaszano przypadki rabdomiolizy, często związane z ciężką hipokalemią (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Często: zwiększona objętość moczu.

Rzadko: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia sodu w moczu, zwiększenie stężenia chloru w moczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, objawy niedrożności dróg moczowych (np. u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego, wodonerczem, zwężeniem cewki moczowej), do zatrzymania moczu

z powikłaniami wtórnymi (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 wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków leczonych furosemidem w pierwszych tygodniach życia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka.

Częstość nieznana: po wstrzyknięciu domięśniowym mogą wystąpić reakcje miejscowe, takie jak ból.

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

a) Objawy przedawkowania

Obraz kliniczny ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy od stopnia utraty wody i elektrolitów. Przedawkowanie może powodować niedociśnienie, zaburzenia regulacji ortostatycznej, zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokalemia, hiponatremia, hipochloremia) lub zasadowicę. Znaczna hipowolemia, odwodnienie, zapaść krążeniowa i hemokoncentracja z zakrzepicą mogą wystąpić przy zwiększonych stratach płynów. Gwałtowna utrata wody i elektrolitów może powodować stan majaczeniowy. Rzadko może wystąpić wstrząs anafilaktyczny (objawy takie jak pocenie się, nudności, sinica, ciężkie niedociśnienie, zaburzenia świadomości, a nawet śpiączka).

b) Środki terapeutyczne w przypadku przedawkowania

W przypadku przedawkowania lub objawów hipowolemii (niedociśnienie, zaburzenia ortostatyczne), należy natychmiast przerwać podawania Furosemide Kalceks.

Oprócz monitorowania istotnych parametrów, należy wielokrotnie monitorować i odpowiednio korygować zaburzenia: wodno-elektrolitowe, równowagi kwasowo-zasadowej, glukozy we krwi i skład mocz.

U pacjentów z zaburzeniami mikcji (np. u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego) należy zapewnić swobodny przepływ moczu, ponieważ nagły początek przepływu moczu może prowadzić do niedrożności dróg moczowych z nadmiernym rozciągnięciem pęcherza.

Leczenie hipowolemii: zwiększenie objętości krwi.

Leczenie hipokalemii: suplementacja potasu.

Leczenie zapaści krążeniowej: pozycja przeciwwstrząsowa, w razie konieczności terapia wstrząsowa.

Działania ratunkowe w przypadku wstrząsu anafilaktycznego

W razie wystąpienia pierwszych objawów (np. reakcje skórne, takie jak pokrzywka lub zaczerwienienie, niepokój, ból głowy, pocenie się, nudności, sinica):

- Przerwać iniekcję lub infuzję, pozostawić dostęp do żył.
- Oprócz innych standardowych działań ratunkowych, należy ułożyć pacjenta w pozycji Trendelenburga, utrzymując drożność dróg oddechowych, podać tlen.
- W razie konieczności, należy rozpocząć dalsze, być może także intensywne leczenie (podanie epinefryny, uzupełnienie objętości krwi i podanie glikokortykosteroidów, itp.).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy, jednoskładnikowe, kod ATC: C03CA01

Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych, o bardzo silnym i szybkim działaniu, krótkodziałających.

Działa we wstępującej części pętli Henlego, gdzie hamuje resorpcję zwrotną poprzez blokowanie przenośników jonów $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$. Frakcja wydalanego sodu może wzrosnąć do 35 % filtracji kłębuszkowej sodu. W wyniku zwiększonej wtórnej eliminacji sodu do wody związanej osmotycznie dochodzi do zwiększonego wydalania moczu i podwyższonej sekrecji jonów K^+ w kanaliku dystalnym. Zwiększone jest również wydalanie jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} . Ponadto, utrata wyżej wymienionych elektrolitów może prowadzić do zmniejszenia wydalania kwasu moczowego i zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej w kierunku zasadowicy metabolicznej.

Furosemid zakłóca tubuloglomerularny mechanizm sprzężenia zwrotnego w płamce gęstej, więc nie dochodzi do osłabienia działania saluretycznego.

Furosemid wywołuje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W przypadku ostrej niewydolności serca, furosemid powoduje zmniejszenie obciążenia wstępnego serca poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych. Ten wczesny wpływ na naczynia jest prawdopodobnie wywierany za pośrednictwem prostaglandyn i wymaga prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron i niezaburzonej syntezy prostaglandyn.

Furosemid wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe w związku ze zwiększonym wydalaniem chlorku sodu, osłabieniem reakcji mięśni gładkich naczyń krwionośnych na bodźce pobudzające do skurczu oraz zmniejszeniem objętości krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu furosemidu, działanie produktu leczniczego można zaobserwować w ciągu 2 do 15 minut od podania leku.

Wiązanie furosemidu z białkami osocza wynosi około 95 %, którą w przypadku niewydolności nerek można ją zmniejszyć nawet o 10 %. Względna objętość dystrybucji wynosi 0,2 l/kg masy ciała (u noworodków 0,8 l/kg masy ciała).

Furosemid jest tylko nieznacznie metabolizowany w wątrobie (około 10 %) i wydalany w dużej mierze w postaci niezmienionej. Wydalanie odbywa się przez nerki (dwie trzecie) oraz żółć i kał (jedna trzecia).

Okres półtrwania w fazie eliminacji dla prawidłowej czynności nerek wynosi około 1 godziny, natomiast w schyłkowej niewydolności nerek może trwać do 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność doustna była niska u wszystkich badanych gatunków. Badania toksyczności przewlekłej prowadzone na szczurach i psach wykazały zmiany w nerkach (w tym zwłóknienie i zwapnienie nerek).

Badania genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie istotnych dowodów na działanie genotoksyczne furosemidu.

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

Badania toksyczności reprodukcyjnej u płodów szczurów po podaniu dużych dawek produktu leczniczego wykazały zmniejszenie ilości zróżnicowanych kłębuszków nerkowych, zaburzenia kostne w łopacie, kości ramieniowej i żebrach (spowodowane hipokaliemią) oraz wodonercze u płodów myszy i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworów do wstrzykiwań/do infuzji które mają odczyn kwaśny lub lekko kwaśny i wyraźną pojemność buforową w zakresie kwasowym, nie należy mieszać z produktem leczniczym Furosemide Kalceks, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. W przypadku tych mieszanin wartość pH zostaje przesunięta do zakresu kwasowego, a słabo rozpuszczalny furosemid wytrąca się w postaci krystalicznego osadu.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rurki silikonowe nie są odpowiednie do podawania produktu leczniczego.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: Po otwarciu produkt należy zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia została wykazana w okresie 48 godzin w temperaturze 25 °C i od 2 do 8 °C, w warunkach ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła oranżowego typu I z jednym punktem OPC i kolorową obwódką w osłonce z PVC w tekturowym pudełku zawierają 2 ml, 4 ml, 5 ml lub 25 ml roztworu.

Wielkości opakowań:

5, 10, 25 lub 50 ampułek po 2 ml

5, 10, 25 lub 50 ampułek po 4 ml

5, 10, 25 lub 50 ampułek po 5 ml

1, 5, 10 lub 50 ampułek po 25 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt leczniczy powinien zostać zużyty bezpośrednio po otwarciu ampułki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

Produkt leczniczy powinien być sprawdzony wzrokowo przed użyciem. Nie należy go używać, jeśli widoczne są oznaki zepsucia (np. cząsteczki stałe lub przebarwienia).

Produkt może być rozcieńczany:

- chlorkiem sodu 9 mg/ml (0,9 %), roztwór do wstrzykiwań
- płynem Ringera
- płynem Ringera z mleczanami

Wykazano, że furosemid jest zgodny ze strzykawkami z polipropylenu (PP) lub poliwęglanu (PC), rurkami z polietylenu (PE) lub polichlorku winylu (PVC) oraz workami PE, PVC i octanu etylowinyłu (EVA) po rozcieńczeniu do stężeń od 0,02 do 3 mg/ml z wyżej wymienionymi roztworami do wstrzykiwań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV-1057 Rīga

Łotwa

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26339

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 kwietnia 2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/04/2023