



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

**ΑΘΗΝΑ, 17-1-2005**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 2719**

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ  
Τηλέφωνο: 210-6507200

### **ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ**

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **FUROSEMIDE (για τη μορφή Ενέσιμο διάλυμα 20mg/2ML AMP)**.

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-169/26-4-2004

### **Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε**

- A)** Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **FUROSEMIDE (για τη μορφή Ενέσιμο διάλυμα 20mg/2ML AMP)**, ορίζεται ως εξής:

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ</b>
---

(φουροσεμίδα)

#### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά  
Μία φύσιγγα των 2 ml περιέχει 21,3 mg νατριούχο φουροσεμίδα, που αντιστοιχεί σε 20 mg φουροσεμίδα.

- 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Ενέσιμο διάλυμα

#### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

##### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Οιδήματα οφειλόμενα σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος ή νεφρική βλάβη. Αρτηριακή υπέρταση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κάποιο αντιϋπερτασικό.

Η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται, όταν απαιτείται άμεση διούρηση, όπως σε περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος, αντιμετώπιση της οξείας υπερασβεστιαϊμίας σε συνδυασμό με χλωρονατριούχους ορούς.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Ενήλικες και νεαρά άτομα ηλικίας άνω των 15 ετών

Αν δεν υπάρχει συγκεκριμένη οδηγία, χορηγούνται αρχικά 20-40 mg φουροσεμίδη (1-2 φύσιγγες) παρεντερικώς. Αν η διουρητική ανταπόκριση μετά τη χορήγηση των 20-40 mg φουροσεμίδης (1-2 φύσιγγες) δεν είναι ικανοποιητική, επιτρέπεται η ανά 2ωρο επανάληψη της δόσης των 20 mg (1 φύσιγγα), ωστόσο το προσδοκώμενο αποτέλεσμα πραγματοποιηθεί. Η κατά τον τρόπο αυτό εκτίμηση της δόσης μπορεί να χορηγείται 1-2 φορές την ημέρα.

- **Οξύ πνευμονικό οίδημα:** Αρχικά χορηγούνται 40 mg φουροσεμίδη (2 φύσιγγες) βραδέως ενδοφλεβίως. Αν δεν υπάρξει ικανοποιητικό αποτέλεσμα εντός μιας ώρας, αύξηση της δόσης σε 80 mg φουροσεμίδη (4 φύσιγγες) ενδοφλεβίως.
- **Θεραπεία οιδήματος όταν η χορήγηση από του στόματος δεν είναι δυνατή:** 20-40 mg φουροσεμίδη (1-2 φύσιγγες) ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Αύξηση της δόσης κατά 20 mg ανά διαστήματα δύο ωρών, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή διούρηση. Η δόση αυτή χορηγείται εν συνεχεία εφάπαξ ή σε δύο τμήματα ημερησίως.

Υψηλές δόσεις χορηγούνται υπό μορφή εγχύσεως με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 4mg/min.

Η συνέχιση της αγωγής είναι εξάρτηση της αποβολής υγρών και της υποκατάστασης υγρών καθώς και των ηλεκτρολυτικών απωλειών.

Σε δηλητηριάσεις με οξέα ή βάσεις η αλκαλοποίηση ή αντίστοιχα η οξινοποίηση των ούρων μπορεί να επαυξήσει τη διούρηση.

### Βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών:

Γενικά θα πρέπει να χορηγηθεί φουροσεμίδη από του στόματος.

Η παρεντερική χορήγηση (στάγδην έγχυση) επιτρέπεται μόνον σε επικίνδυνες για τη ζωή περιπτώσεις. Για την παρεντερική χορήγηση ισχύει ο δοσολογικός κανόνας 1 mg/kg βάρους σώματος μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση των 20mg φουροσεμίδη (1 φύσιγγα). Η μετάταξη σε από του στόματος αγωγή πρέπει να συντομεύεται κατά το δυνατό.

### **Τρόπος χορήγησης**

Η παρεντερική χορήγηση φουροσεμίδης 20 mg ενδείκνυται στις περιπτώσεις, στις οποίες η εντερική απορρόφηση είναι μειωμένη ή όταν επιδιώκεται η ταχεία αποβολή υγρών.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται η ένεση αργά. Δεν επιτρέπεται η ταχύτητα χορήγησης να υπερβεί τα 4 mg/λεπτό.

Η ενδομυϊκή χορήγηση πρέπει να περιορίζεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου δεν είναι εφικτή ούτε η ενδοφλέβια ούτε η από του στόματος χορήγηση. Επισημαίνεται ότι η ενδομυϊκή ένεση δεν συνιστάται για την αγωγή οξέων καταστάσεων, όπως είναι το πνευμονικό οίδημα.

Η διάρκεια της αγωγής καθορίζεται από τον ιατρό. Προσδιορίζεται ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της νόσου.

### 43 Αντενδείξεις

Η φουροσεμίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε

- ασθενείς υπερευαίσθητους στη φουροσεμίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα της φουροσεμίδης. Ασθενείς αλλεργικοί στις σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφοναμιδικά αντιμικροβιακά ή σουλφονουλourίες) και γενικά στις θειαζίδες μπορεί να εμφανίσουν διασταυρούμενη ευαισθησία στη φουροσεμίδη,
- ασθενείς με υποογκαιμία ή αφυδάτωση,
- ασθενείς με ανουρία λόγω νεφρικής ανεπάρκειας οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη φουροσεμίδη,
- ασθενείς με βαριάς μορφής υποκαλιαιμία,
- ασθενείς με βαριάς μορφής υπονατρίαίμια,
- ασθενείς σε κωματώδη και προκωματώδη κατάσταση που έχει σχέση με ηπατική εγκεφαλοπάθεια,
- θηλάζουσες.

Όσον αφορά στην κύηση, βλ. κεφ. “Κύηση και γαλουχία”.

### 44 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να διασφαλίζεται η εκροή των ούρων. Σε ασθενείς με μερική απόφραξη της εκροής των ούρων απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση και ειδικότερα κατά τα αρχικά στάδια της αγωγής.

Η αγωγή με τη φουροσεμίδη απαιτεί τακτική ιατρική παρακολούθηση. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε:

- ασθενείς με υπόταση,
- ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο λόγω έντονης πτώσης της αρτηριακής πίεσης, π.χ. ασθενείς με σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ή των αιμοφόρων αγγείων που εφοδιάζουν τον εγκέφαλο,
- ασθενείς με λανθάνοντα ή έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη,
- ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα,
- ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο, π.χ. νεφρική βλάβη λειτουργικής αιτιολογίας συνοδευόμενη από βαριάς μορφής νόσο του ήπατος,
- ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία συνοδευόμενη π.χ. από νεφρωσικό σύνδρομο (δυνατόν να εξασθενήσει η δράση της φουροσεμίδης και να ενισχυθεί η ωτοτοξικότητά της). Απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης,
- πρόωρα νεογνά (πιθανή εμφάνιση νεφρασβέστωσης/νεφρολιθίασης: θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να διεξάγεται υπερηχογράφημα των νεφρών). Επίσης αυξάνει τη συχνότητα παραμονής ανοικτού του βοταλείου πόρου και επιπλέκει το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών.

Στη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται ο προσεκτικός και τακτικός έλεγχος των ηλεκτρολυτών και ιδιαίτερα του καλίου, του ασβεστίου, των χλωριδίων και του δικαρβονικού και του ισοζυγίου υγρών. Ακόμη είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος κρεατινίνης και ουρίας στο αίμα. Πρέπει επίσης να ελέγχεται ο μεταβολισμός των υδατανθράκων.

Ιδιαίτερα στενός έλεγχος απαιτείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών ή ακόμη σε περίπτωση σημαντικής επιπλέον απώλειας υγρών (π.χ. λόγω εμέτων, διάρροιας ή έντονης εφίδρωσης).

Πρέπει να γίνεται αποκατάσταση της υποογκαιμίας ή της αφυδάτωσης, καθώς επίσης και οποιασδήποτε σημαντικής διαταραχής των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Αυτό δυνατόν να απαιτήσει παροδική διακοπή της φουροσεμίδης.

#### **45 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

##### **□ Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης και εντός 24 ωρών από τη λήψη ένυδρης χλωράλης μπορεί να εμφανισθούν αίσθημα καύσου, εφίδρωση, ανησυχία, ναυτία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία.

Η φουροσεμίδα δυνατόν να ενισχύσει την ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών και των άλλων ωτοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επειδή μπορεί να προκληθεί μη ανατάξιμη βλάβη, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται μόνο εφόσον επιβάλλεται από ιατρικής πλευράς.

##### **□ Προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κατά τη συγχορήγηση της φουροσεμίδης με σισπλατίνη υπάρχει κίνδυνος ωτοτοξικής επίδρασης. Επιπλέον δυνατόν να ενισχυθεί η νεφροτοξικότητα της σισπλατίνης στην περίπτωση που η φουροσεμίδα δεν χορηγείται σε χαμηλές δόσεις (π.χ. 40 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία) και με θετικό ισοζύγιο υγρών όταν χορηγείται για να επιτευχθεί έντονη διούρηση κατά τη διάρκεια της αγωγής με σισπλατίνη.

Η φουροσεμίδα ελαττώνει την αποβολή των αλάτων λιθίου και πιθανόν να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα λιθίου στον ορό, καταλήγοντας σε αυξημένη τοξικότητα από το λίθιο. Γι' αυτό συνιστάται όπως παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα λιθίου των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν το συνδυασμό.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται διουρητικά μπορεί να εμφανισθεί βαριάς μορφής υπόταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας όταν χορηγηθεί για πρώτη φορά αναστολέας του MEA ή για πρώτη φορά αυξημένη δόση ("υποτασικό φαινόμενο της πρώτης δόσης"). Γι' αυτό, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της χορήγησης της φουροσεμίδης παροδικά ή τουλάχιστον η μείωση της δόσης για 3 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με κάποιο αναστολέα του MEA ή η αύξηση της δόσης αυτού.

##### **□ Να λαμβάνονται υπόψη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, περιλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μπορεί να μειώσει τη δράση της φουροσεμίδης. Σε ασθενείς με αφυδάτωση ή υποογκαιμία τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δυνατόν να προκαλέσουν οξεία νεφρική βλάβη. Η τοξικότητα των σαλικυλικών δυνατόν να αυξηθεί από τη φουροσεμίδα.

Κατά τη συγχορήγηση με φαινοτοΰνη παρατηρήθηκε εξασθένηση της δράσης της φουροσεμίδης.

Η βλαπτική επίδραση των νεφροτοξικών αντιβιοτικών στο νεφρό μπορεί να αυξηθεί.

Τα κορτικοστεροειδή ή ACTH, η καρβενoxολόνη, η γλυκύρριζα σε μεγάλη ποσότητα

καθώς και η παρατεταμένη χρήση καθαρτικών πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας.

Ορισμένες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία) δυνατόν να αυξήσουν την τοξικότητα συγκεκριμένων άλλων φαρμάκων (π.χ. σκευάσματα δακτυλίτιδας και φάρμακα που προκαλούν το σύνδρομο επιμήκυνσης του διαστήματος QT).

Στην περίπτωση που συγχρηγηθεί η φουροσεμίδη με αντιϋπερτασικά φάρμακα ή άλλες ουσίες με υποτασική δράση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιο έντονη μείωση της αρτηριακής πίεσεως.

Η προβενεσίδη, η μεθοτρεξάτη και άλλες ουσίες, όπως η φουροσεμίδη, που υφίσταται σημαντική απέκκριση από τα σωληνάκια των νεφρών πιθανόν να μειώνουν τη δράση της φουροσεμίδης. Αντιθέτως, η φουροσεμίδη μπορεί να μειώσει την αποβολή αυτών των φαρμάκων από τους νεφρούς. Σε περίπτωση αγωγής με υψηλές δόσεις (ιδιαίτερα κατά τη συγχρηγήση φουροσεμίδης με τα άλλα φάρμακα) μπορεί να προκληθούν αυξημένα επίπεδα στον ορό και αυξημένος κίνδυνος ανεπιθυμητών ενεργειών λόγω της φουροσεμίδης ή εξαιτίας της συγχρηγούμενης αγωγής.

Η δράση των αντιδιαβητικών και των συμπαθητικομιμητικών που αυξάνει την αρτηριακή πίεση (π.χ. αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη) μπορεί να μειωθεί. Η φουροσεμίδη ανταγωνίζεται τη δράση των μυοχαλαρωτικών τύπου κουραρίου και ενισχύει τη δράση της σουκινυλχολίνης. Επίσης αυξάνει τις φαρμακολογικές ενέργειες της θεοφυλλίνης.

Η μετολαζόνη δρα συνεργικά με τη φουροσεμίδη και μπορεί να προκαλέσει έντονη διούρηση σε ασθενείς, που δεν ανταποκρίνονται στη φουροσεμίδη μόνη της.

Ο κίνδυνος πρόκλησης ορθοστατικής υπότασης αυξάνει με σύγχρονη χορήγηση αλκοόλης, βαρβιτουρικών και ναρκωτικών.

#### **Απουσία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης φαρμάκου**

Καμμία πληροφορία μέχρι σήμερα δεν θεωρήθηκε απαραίτητη.

#### **Αλληλεπίδραση με εργαστηριακούς ή διαγνωστικούς ελέγχους**

Καμμία πληροφορία μέχρι σήμερα δεν θεωρήθηκε απαραίτητη.

### **46 Κύηση και γαλουχία**

#### **Κύηση**

Η φουροσεμίδη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση, εκτός και αν συντρέχουν σοβαροί ιατρικοί λόγοι και για μικρό χρονικό διάστημα.

Η αγωγή κατά την κύηση απαιτεί παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου.

#### **Γαλουχία**

Η φουροσεμίδη περνά στο μητρικό γάλα και δυνατόν να αναστείλλει τη γαλουχία. Οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται φουροσεμίδη, δεν πρέπει να θηλάζουν.

### **47 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ανεπιθύμητα έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης) δυνατόν να επηρεάσουν την ικανότητα των ασθενών να συγκεντρωθούν και να αντιδράσουν και γι' αυτό αποτελούν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. χειρισμός μηχανημάτων ή αυτοκινήτου).

Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην αρχή της αγωγής ή όταν γίνεται αλλαγή του φαρμάκου ή σε συνδυασμό με λήψη οινόπνευματος.

#### **48 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η φουροσεμίδη προκαλεί αυξημένη απέκκριση νατρίου και χλωρίου και ακολούθως ύδατος. Επιπλέον αυξάνεται η απέκκριση και άλλων ηλεκτρολυτών (ειδικότερα καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου). Δυνατόν να εκδηλωθούν συμπτωματικές διαταραχές των ηλεκτρολυτών και μεταβολική αλκάλωση με τη μορφή βαθμιαία αυξανόμενου ελλείμματος των ηλεκτρολυτών ή π.χ. όταν χορηγούνται υψηλότερες δόσεις φουροσεμίδης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οξεία, βαριάς μορφής απώλεια ηλεκτρολυτών.

Ως σημεία προειδοποιητικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών αναφέρονται δίψα, κεφαλαλγία, σύγχυση, μυϊκές κράμπες, τετανία, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και γαστρεντερικά συμπτώματα.

Η εκδήλωση διαταραχών των ηλεκτρολυτών επηρεάζεται από παράγοντες όπως υποκείμενα νοσήματα (π.χ. κίρρωση του ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια), συγχορήγηση φαρμάκων (βλέπε επίσης "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων") και διατροφή. Ειδικότερα μπορεί να παρουσιασθεί ανεπάρκεια καλίου ως αποτέλεσμα του εμέτου ή της διάρροιας.

Η διουρητική δράση της φουροσεμίδης μπορεί να οδηγήσει ή να συμβάλει σε υποογκαιμία και αφυδάτωση, ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Βαριάς μορφής απώλεια υγρών μπορεί να προκαλέσει αιμοσυμπύκνωση με τάση εμφάνισης θρομβώσεων.

Η φουροσεμίδη μπορεί να προκαλέσει μείωση στην αρτηριακή πίεση η οποία, αν είναι έντονη μπορεί να οδηγήσει σε σημεία και συμπτώματα τέτοια όπως μείωση της συγκέντρωσης και αντιδράσεις, όπως αίσθημα κενού στο κεφάλι, αίσθημα πίεσης στο κεφάλι, κεφαλαλγία, ζάλη, νυσταγμός, αδυναμία, διαταραχές της όρασης, ξηροστομία, ορθοστατική δυσανεξία.

Αυξημένη απέκκριση των ούρων δυνατόν να εγκαταστήσει ή να επιδεινώσει τα ενοχλήματα σε ασθενείς με απόφραξη της εκροής των ούρων. Γι' αυτό δυνατόν να παρουσιασθεί οξεία κατακράτηση των ούρων με πιθανές δευτεροπαθείς επιπλοκές, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με διαταραχές κένωσης της ουροδόχου κύστης, υπερτροφία του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας.

Η χορήγηση φουροσεμίδης μπορεί να προκαλέσει παροδικά αύξηση στα επίπεδα κρεατινίνης και ουρικού οξέος στο αίμα, καθώς επίσης και αύξηση των επιπέδων χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων.

Δυνατόν να αυξηθούν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό και μπορεί να εμφανισθεί κρίση ουρικής αρθρίτιδας.

Η φουροσεμίδη μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση του μεταβολισμού.

Ο λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιασθούν γαστρεντερικές αντιδράσεις,

όπως ναυτία, έμετος ή διάρροια. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί ενδοηπατική χολόσταση, αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος ή οξεία παγκρεατίτιδα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν διαταραχές της ακοής και εμβοές των ωτών, παρ' όλο που συνήθως είναι παροδικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική βλάβη, υποπρωτεϊναιμία (π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο) ή/και όταν η ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης γίνεται πολύ γρήγορα.

Παροδικά δυνατόν να παρουσιασθούν αντιδράσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, π.χ. κνησμός, κνίδωση, άλλα εξανθήματα ή φυσαλλιδώδεις αλλοιώσεις, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτις, πορφύρα.

Σπάνια εμφανίζονται βαριάς μορφής αναφυλακτικές ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις (π.χ. με shock).

Σπάνιες είναι η διάμεση νεφρίτις, νεκρωτική αγγειίτις ή ηωσινοφιλία. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιασθούν πυρετός ή παραισθησίες και παροδικά φωτοευαισθησία.

Παροδικά μπορεί να εμφανισθεί θρομβοκυτοπενία. Δυνατόν να εκδηλωθεί σε σπάνιες περιπτώσεις λευκοπενία και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία ή αιμολυτική αναιμία.

Στα πρόωρα νεογνά η φουροσεμίδα δυνατόν να επισπεύσει τη

#### **\* Άμεσα μέτρα αντιμετώπισης αναφυλακτικού shock**

*Γενικά συνιστάται η λήψη των παρακάτω μέτρων:*

*Με τις πρώτες ενδείξεις (εφίδρωση, τάση για έμετο, κυάνωση) διακόπτεται η ένεση, αφήνεται όμως η βελόνα στη φλέβα, ώστε να διατηρηθεί η δίοδος προς αυτή. Εκτός από τα άλλα μέτρα πρώτης βοήθειας τοποθέτηση της κεφαλής σε χαμηλότερο σημείο από το σώμα και απελευθέρωση των αναπνευστικών οδών.*

*Φαρμακευτικά μέτρα:*

*Αμέσως epinephrin (adrenalin) ενδοφλεβίως: Διαλύεται 1 ml επινεφρίνης 1:1.000 σε 10 ml και ενίεται βραδέως από το διάλυμα 1 ml (=0,1 mg επινεφρίνη), κάτω από συνεχή παρακολούθηση του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης (προσοχή καρδιακή αρρυθμία!). Η χορήγηση της δόσης αυτής μπορεί να επαναληφθεί.*

*Συνέχιση με γλυκοκορτικοειδή i.v.: π.χ. 250-1.000 mg μεθυλπρεδνιζολόνη, η οποία ανάλογα με την περίπτωση επαναλαμβάνεται.*

*Οι δοσολογικές υποδείξεις αφορούν ενήλικες με φυσιολογικό βάρος σώματος. Σε παιδιά η δόση θα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με το σωματικό βάρος.*

*Η αγωγή συνεχίζεται με υποκατάσταση της υποογκαιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση:*

*Π.χ. υποκατάσταση του πλάσματος, ανθρώπινη λευκοματίνη, πλήρες διάλυμα ηλεκτρολυτών*

*Συμπληρωματικά μέτρα: Τεχνητή αναπνοή, χορήγηση οξυγόνου, αντιισταμινικά*

νεφρασβέσωση/νεφρολιθίαση. Στην περίπτωση που η φουροσεμίδη χορηγηθεί στα πρόωρα νεογνά κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος παραμονής ανοικτού του βοταλείου πόρου.

Μετά την ενδομυϊκή ένεση δυνατόν να εκδηλωθούν τοπικές αντιδράσεις, όπως άλγος.

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος μπορεί να ενεργοποιηθεί ή να παρουσιάσει έξαρση με τη φουροσεμίδη.

Στο ηπατικό κώμα και στην ηπατική ανεπάρκεια η αιφνίδια διαταραχή ισορροπίας ύδατος και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια και να επιφέρει το θάνατο. Γι' αυτό επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση της διούρησης και των ηλεκτρολυτών και ανάλογη διόρθωση τυχόν διαταραχών.

Ξανθοψία, θρομβοφλεβίτις: υπερουριχαιμία, αζωθαιμία. Επίσης συχνή, ιδιαίτερα στους υπερήλικες και τους καλοκαιρινούς μήνες είναι η αφυδάτωση.

#### **49 Υπερδοσολογία**

Η κλινική εικόνα της οξείας ή χρόνιας υπερδοσολογίας αρχικά εξαρτάται από το μέγεθος και τις συνέπειες της απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, αιμοσυμπύκνωση, καρδιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβάνεται ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός και η κοιλιακή μαρμαρυγή). Τα συμπτώματα αυτών των διαταραχών αφορούν σε βαριάς μορφής νεφρική υπόταση (εξελισσόμενη μέχρι και shock), οξεία νεφρική βλάβη, θρόμβωση, καταστάσεις παραληρήματος, χαλαρή παράλυση, απάθεια και σύγχυση.

Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για τη φουροσεμίδη. Στην περίπτωση που η λήψη έγινε μόλις προ ολίγου, απαιτείται προσπάθεια για να ελαχιστοποιηθεί η περαιτέρω συστηματική απορρόφηση του δραστικού συστατικού λαμβάνοντας μέτρα, τέτοια όπως πλύση στομάχου ή αυτά που συνιστώνται για τη μείωση της απορρόφησης (π.χ. ενεργοποιημένος άνθρακας).

Θα πρέπει να γίνει αποκατάσταση των κλινικά σημαντικών διαταραχών στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών. Εκτός από την πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση των σοβαρών επιπλοκών που προέρχονται από τέτοιες διαταραχές και από άλλες επιδράσεις στον οργανισμό, πιθανόν η διορθωτική αυτή ενέργεια να απαιτήσει γενική και ειδική εντατική ιατρική παρακολούθηση και τη λήψη θεραπευτικών μέτρων αντιμετώπισης.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC: C03CA01**

#### **51 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

##### **□ Τρόπος δράσης**

Η φουροσεμίδη {χημική ονομασία: 5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl) amino] benzoic acid; 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoyl-anthranilic acid } είναι ένα διουρητικό της αγκύλης που δημιουργεί μια συγκριτικά ισχυρή και βραχείας διάρκειας διούρηση με ταχεία έναρξη. Η φουροσεμίδη παρεμποδίζει το σύστημα μεταφοράς του  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$  το οποίο είναι παρόν στην κυτταρική μεμβράνη του αυλού στο ευρύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle: ως εκ τούτου η αποτελεσματικότητα της αλατοδιουρητικής δράσης της φουροσεμίδης εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ουσίας που φθάνει στον αυλό του σωληναρίου μέσω της αντλίας οργανικών οξέων. Η διουρητική δράση επιτυγχάνεται με αναστολή της



επαναπορρόφησης χλωριούχου νατρίου σε αυτό το τμήμα της αγκύλης του Henle. Ως επακόλουθο αυτού, η κλασματική αποβολή νατρίου μπορεί να φθάσει στο 35% της σπειραματικής διήθησης νατρίου.

Τα δευτεροπαθή αποτελέσματα της αυξημένης αποβολής νατρίου είναι η αυξημένη απέκκριση ούρων (λόγω του ωσμωτικά δεσμευμένου ύδατος) και η αυξημένη απέκκριση καλίου από το αθροιστικό σωληνάριο.

Επίσης αυξημένη είναι και η αποβολή ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου.

Η φουροσεμίδη διακόπτει το μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης του σπειράματος στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει εξασθένιση της αλατοδιουρητικής δραστηριότητας. Η φουροσεμίδη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Σε καρδιακή ανεπάρκεια, η φουροσεμίδη προκαλεί οξεία κατακράτηση του προφορτίου της καρδιάς μέσω διαστολής των αγγείων των φλεβών. Αυτή η πρώιμη αγγειακή δράση φαίνεται ότι έχει σχέση με τις προσταγλανδίνες και προϋποθέτει επαρκή νεφρική λειτουργία με δραστηριοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και δεν επηρεάζεται η σύνθεση προσταγλανδινών. Επιπλέον η φουροσεμίδη λόγω της νατριουρητικής της δράσης ελαττώνει την αγγειακή αντιδραστικότητα στις κατεχολαμίνες, που εμφανίζεται αυξημένη στους υπερτασικούς ασθενείς.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της φουροσεμίδης αποδίδεται στην αυξημένη αποβολή νατρίου, στον ελαττωμένο όγκο αίματος και στη μειωμένη ανταπόκριση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων στα αγγειοσυσταλτικά ερεθίσματα.

#### □ **Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά**

Η έναρξη της διούρησης μετά την ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης επέρχεται εντός 15 λεπτών και μετά την από του στόματος χορήγηση εμφανίζεται εντός 1 ώρας.

Σε υγιή άτομα που έλαβον φουροσεμίδη σε δόσεις 10-100 mg εντοπίσθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στη διούρηση και νατριούρηση. Η διάρκεια δράσης είναι περίπου 3 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 20 mg φουροσεμίδης ενώ μετά από του στόματος χορήγηση 40 mg σε υγιή άτομα είναι 3-6 ώρες.

Σε ασθενείς, η σχέση των ενδοσωληναριακών συγκεντρώσεων της αδέσμευτης (ελεύθερης) φουροσεμίδης (προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας το ρυθμό απέκκρισης της φουροσεμίδης με τα ούρα) με το νατριουρητικό του αποτέλεσμα έχει τη μορφή καμπύλης τύπου S με ελάχιστο ρυθμό αποτελεσματικής απέκκρισης της φουροσεμίδης περίπου 10 μg ανά λεπτό. Γι' αυτό, η συνεχής έγχυση φουροσεμίδης είναι πιο αποτελεσματική από ότι οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις bolus.

Επιπλέον, πέρα από τη συγκεκριμένη δόση bolus του φαρμάκου, δεν υπάρχει σημαντική αύξηση στο αποτέλεσμα. Η δράση της φουροσεμίδης μειώνεται, εφόσον είναι μειωμένη η σωληναριακή απέκκριση ή η ενδοσωληναριακή δέσμευση του φαρμάκου με τη λευκωματίνη.

## **52 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου στους ασθενείς προσδιορίζεται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανόμενων και των συνοδών νόσων και μπορεί να μειωθεί σε ποσοστό μικρότερο από 30% (π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο).

Ο όγκος κατανομής της φουροσεμίδης είναι 0,1-0,2 l/kg βάρους σώματος. Ο όγκος κατανομής μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το συνοδό νόσημα.

Η φουροσεμίδα συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 98% και κυρίως με τη λευκωματίνη.

Η φουροσεμίδα αποβάλλεται βασικά αναλλοίωτη, αρχικά μέσω απέκκρισης από το εγγύς σωληνάριο. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης ποσοστό 60%-70% της δόσης εκκρίνεται με τον ίδιο τρόπο. Ο γλυκουρονικός μεταβολίτης της φουροσεμίδης ο οποίος ανιχνεύεται στα ούρα ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 10%-20%. Η εναπομείνουσα δόση αποβάλλεται με τα κόπρανα, πιθανώς μετά από χολική έκκριση.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της φουροσεμίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ανέρχεται περίπου σε 1-1,5 ώρα.

Η φουροσεμίδα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η φουροσεμίδα διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό και μεταφέρεται αργά στο έμβρυο. Στο έμβρυο ή στο νεογνό ανευρίσκεται στις ίδιες συγκεντρώσεις όπως και στη μητέρα.

#### □ **Νεφρική νόσος**

Σε νεφρική ανεπάρκεια, η αποβολή της φουροσεμίδης επιβραδύνεται και ο χρόνος ημιζωής επιμηκύνεται. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική ανεπάρκεια ανέρχεται μέχρι και 24 ώρες.

Σε νεφρωσικό σύνδρομο οι μειωμένες συγκεντρώσεις πρωτεΐνης στο πλάσμα οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις αδέσμευτης (ελεύθερης) φουροσεμίδης. Από την άλλη πλευρά, η δραστηριότητα της φουροσεμίδης μειώνεται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω δέσμευσης με την ενδοσωληνιακή λευκωματίνη και την ελαττωμένη σωληνιακή απέκκριση.

Η φουροσεμίδα απομακρύνεται ελάχιστα μέσω αιμοδιύλισης, περιτοναϊκής διύλισης και CAPD.

#### □ **Ηπατική ανεπάρκεια**

Σε ηπατική ανεπάρκεια, ο χρόνος ημίσειας ζωής της φουροσεμίδης αυξάνεται σε ποσοστό 30% -90% βασικά λόγω του μεγαλύτερου όγκου κατανομής.

Επιπλέον, σε αυτή την ομάδα ασθενών υπάρχει ευρεία παρέκκλιση σε όλες τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

#### □ **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαριάς μορφής υπέρταση, ηλικιωμένοι**

Η αποβολή της φουροσεμίδης επιβραδύνεται λόγω της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαριάς μορφής υπέρταση ή σε ηλικιωμένους.

#### □ **Πρόωρα και πλήρους κήσεως νεογνά**

Η αποβολή της φουροσεμίδης δυνατόν να επιβραδυνθεί σε εξάρτηση με την ωρίμανση των νεφρών. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου μειώνεται επίσης στην περίπτωση που είναι μειωμένη η ικανότητα γλουκουρογένεσης του εμβρύου.

Στα βρέφη ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι λιγότερο από 12 ώρες σε ηλικία μεγαλύτερη των 33 εβδομάδων μετά τη γονιμοποίηση. Σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών και μεγαλύτερα, η τελική κάθαρση είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων.

### **53 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία)**

#### **□ Οξεία τοξικότητα**

Από μελέτες τοξικότητας όπου χορηγήθηκε η φουροσεμίδη είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως σε διάφορα είδη τρωκτικών και σκύλους εντοπίστηκε μικρή οξεία τοξικότητα. Η από του στόματος LD<sub>50</sub> της φουροσεμίδης κυμαίνεται μεταξύ 1050 και 4600 mg/kg σωματικού βάρους στα ποντίκια και στους αρουραίους ενώ στα ινδικά χοιρίδια είναι 243 mg/kg βάρους σώματος. Σε σκύλους, η από του στόματος LD<sub>50</sub> είναι περίπου 2000 mg/kg βάρους σώματος και η ενδοφλέβια LD<sub>50</sub> είναι περισσότερο από 400 mg/kg σωματικού βάρους.

#### **□ Χρόνια τοξικότητα**

Σε αρουραίους και σκύλους μετά από 6 και 12 μηνών χορήγηση οι νεφρικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβανόμενης της τοπικής ινώσεως, αποπιτανώσεως έγιναν αντιληπτές στις ομάδες που είχαν λάβει την ανώτατη δόση (10-20 φορές μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο).

#### **□ Ωτοτοξικότητα**

Η φουροσεμίδη δυνατόν να παρέμβει στη διαδικασία μεταφοράς στο αγγειώδες πέταλο του έσω ωτός και πιθανόν να προκαλέσει ακουστικές διαταραχές οι οποίες γενικά είναι αναστρέψιμες.

#### **□ Μεταλλαξιόγόνος δράση**

In vitro δοκιμές που διεξήχθησαν σε βακτηρίδια και κύτταρα θηλαστικών εντόπισαν τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα. Επαγωγή παρ' όλα αυτά των γονιδιακών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων παρατηρήθηκε μόνο όταν επιτεύχθηκαν κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις από τη φουροσεμίδη.

#### **□ Καρκινογόνος δράση**

Η φουροσεμίδη χορηγήθηκε σε ποσότητα περίπου 200 mg/kg σωματικού βάρους (14.000 ppm) την ημέρα μαζί με την τροφή σε θηλυκά ποντίκια και αρουραίους για χρονικό διάστημα περισσότερο από 2 χρόνια.

Παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα αδενοκαρκινώματος των μαστών σε ποντικούς, όχι όμως σε αρουραίους. Η δόση αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση που χορηγείται σε ασθενείς ανθρώπους. Επιπλέον, οι όγκοι αυτοί μορφολογικά ήταν ίδιοι με τους όγκους που εμφανίσθηκαν αυτόματα και εντοπίστηκαν σε ποσοστό 2% - 8% των υπό έλεγχο ευρισκομένων ζώων.

Παρ' όλα αυτά η συχνότητα αυτή των όγκων θεωρείται απίθανο να σχετίζεται με την αγωγή που χορηγείται στον άνθρωπο. Πράγματι δεν υπάρχει μαρτυρία αυξημένης συχνότητας αδενοκαρκινώματος των μαστών στον άνθρωπο μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης. Με βάση τις επιδημιολογικές μελέτες, η ταξινόμηση της καρκινογένεσης λόγω της φουροσεμίδης σε ανθρώπους δεν είναι δυνατή.

Σε μια μελέτη ως προς την καρκινογένεση χορηγήθηκε σε αρουραίους φουροσεμίδη σε ημερήσιες δόσεις των 15 και 30 mg/kg σωματικού βάρους.

Οι άρρενες αρουραίοι στη δόση των 15 mg/kg αλλά όχι στη δόση των 30 mg/kg εμφάνισαν οριακή αύξηση σε ασυνήθεις όγκους. Θεωρείται ότι τα ευρήματα αυτά ήταν τυχαία.

Η καρκινογένεση της ουροδόχου κύστεως που προκαλείται από τη νιτροζαμίνη σε αρουραίους δεν έδωσε στοιχεία από τα οποία να υποδηλώνεται ότι η φουροσεμίδη είναι παράγοντας προαγωγής.

#### □ **Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή**

Η φουροσεμίδη δεν επέδρασε στη γονιμότητα των αρρένων και θηλέων αρουραίων όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις των 90 mg/kg βάρους σώματος όπως και στα άρρενα και θηλυκά ποντίκια σε ημερήσιες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις 200 mg/kg βάρους σώματος.

Μετά από χορήγηση φουροσεμίδης σε διάφορα είδη θηλαστικών συμπεριλαμβανόμενων του ποντικού, αρουραίου, γάτας, κουνελιού και σκύλου δεν παρατηρήθηκε κάποια σχετική εμβρυοτοξική ή τερατογόνος δράση. Περιγράφηκε καθυστερημένη νεφρική ωρίμανση - μείωση στον αριθμό των διαφοροποιημένων σπειραμάτων - στους απογόνους των αρουραίων που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με 75 mg φουροσεμίδης ανά kg βάρους σώματος κατά τις ημέρες της κύησης, ήτοι από 7η-11η και 14η-18η ημέρα.

Η φουροσεμίδη διαπερνά τον πλακούντα και στον ομφάλιο λώρο επιτυγχάνει 100% συγκεντρώσεις ορού στη μητέρα. Μέχρι σήμερα δεν ανιχνεύθηκαν κάποιες δυσμορφίες στον άνθρωπο που μπορεί να συνδέονται με την έκθεση στη φουροσεμίδη. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία προκειμένου να υπάρξει αδιαμφισβήτητη εκτίμηση των πιθανών βλαβερών επιδράσεων στο έμβryo. Η παραγωγή ούρων στο έμβryo μπορεί να διεγερθεί στη μήτρα.

Παρατηρήθηκε ουρολιθίαση και νεφρασβέστωση μετά από χορήγηση φουροσεμίδης σε πρόωρα νεογνά.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η δράση της φουροσεμίδης σε νεογνά, όταν εισάγεται με το μητρικό γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **61 Κατάλογος εκδόχων**

- Sodium hydroxide
- Sodium chloride
- Ενέσιμο ύδωρ

### **62 Ασυμβατότητες**

Η φουροσεμίδη ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στην ίδια σύριγγα.

Επιπλέον η φουροσεμίδη δεν πρέπει να εγχύεται μαζί με άλλα φάρμακα.

Η φουροσεμίδη είναι διάλυμα με pH περί το 9 και δεν έχει ρυθμιστικές ιδιότητες. Έτσι, το δραστικό συστατικό δυνατόν να καθιζάνει σε τιμή pH μικρότερη του 7. Γι' αυτό στην περίπτωση που το διάλυμα αυτό αραιωθεί, απαιτείται προσοχή προκειμένου να διασφαλισθεί ότι το pH του αραιωμένου διαλύματος είναι ασθενώς αλκαλικό ως ουδέτερο.

Το διάλυμα του φυσιολογικού ορού είναι κατάλληλο σαν διαλύτης. Συνιστάται όπως τα αραιωμένα διαλύματα χορηγηθούν όσο το δυνατό συντομότερα.

**63 Διάρκεια ζωής**

**64 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

**65 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**66 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν εφαρμόζεται.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Δικαιούχος:**

• **Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:**

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

– *Ημερομηνία πρώτης άδειας*

– *Ημερομηνία ανανέωσης άδειας*

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

---

--



- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 

**2.4.1**

- 
- 
- 
- 
-

□

□

□

□

□

□

**2.4.7** □

□

□

□

**À**

□

□

□

□

úú









