

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEMEFUR 10 mg/ml Διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 2 ml διαλύματος περιέχουν 20 mg φουροσεμίδης.
Κάθε 4 ml διαλύματος περιέχουν 40 mg φουροσεμίδης.
Κάθε 5 ml διαλύματος περιέχουν 50 mg φουροσεμίδης.
Κάθε 25 ml διαλύματος περιέχουν 250 mg φουροσεμίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε ml DEMEFUR περιέχει έως 3,73 mg (0,162 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο αποστειρωμένο διάλυμα για ένεση/έγχυση, απαλλαγμένο ουσιαστικά από ορατά σωματίδια.

Οσμωτικότητα: 270 – 310 mOsm/kg

pH: 8,00 – 9,30

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ενδοφλέβιο σκεύασμα είναι κατάλληλο για χρήση όταν απαιτείται άμεση διούρηση ή όταν αποκλείεται η από του στόματος θεραπεία.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος ή νεφρική βλάβη που συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών. Η αρτηριακή υπέρταση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κάποιον αντιυπερτασικό παράγοντα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική νόσο, ή επίμονη υπέρταση ή όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν είναι επαρκή ή ανεκτά.

Η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται, όταν απαιτείται άμεση διούρηση, όπως σε περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Η δόση πρέπει να καθορίζεται ατομικά με βάση την απόκριση του ασθενούς. Για να επιτευχθεί η καλύτερη αποτελεσματικότητα και για να κατασταλεί η αντιρρύθμιση, γενικά, προτιμάται η συνεχής έγχυση φουροσεμίδης συγκριτικά με τις επαναλαμβανόμενες ενέσεις εφόδου.

Πριν την έναρξη της χορήγησης της φουροσεμίδης, η υπογκοαιμία, η υπόταση και οι οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές ανισορροπίες πρέπει να διορθωθούν.

Ενήλικες και νεαρά άτομα άνω των 15 ετών

Αν δεν υπάρχει συγκεκριμένη οδηγία, χορηγούνται αρχικά 20-40 mg DEMEFUR παρεντερικώς. Αν η διουρητική ανταπόκριση μετά τη χορήγηση των 20-40 mg DEMEFUR δεν είναι ικανοποιητική, επιτρέπεται η ανά 2ωρο επανάληψη της δόσης 20 mg, ωστόσο επιτευχθεί το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Αυτή η εξατομικευμένα καθορισμένη δόση μπορεί να χορηγείται μία ή δύο φορές την ημέρα.

- *Οξύ πνευμονικό οίδημα:* Αρχικά χορηγούνται 40 mg DEMEFUR βραδέως ενδοφλεβίως. Αν δεν υπάρξει ικανοποιητικό αποτέλεσμα εντός μίας ώρας, αύξηση της δόσης σε 80 mg DEMEFUR ενδοφλεβίως.
- *Θεραπεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης ήπατος ή νεφρικής βλάβης, που συνοδεύονται από κατακράτηση υγρών όταν η χορήγηση από του στόματος δεν είναι δυνατή:* 20-40 mg DEMEFUR ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Αύξηση της δόσης κατά 20 mg ανά διαστήματα δύο ωρών, ωστόσο επιτευχθεί η επιθυμητή διούρηση. Η δόση αυτή χορηγείται εν συνεχεία εφάπαξ ή σε δύο διαιρεμένες ημερήσιες δόσεις.

Σε ενήλικες, η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση χορήγησης της φουροσεμίδης είναι 1500 mg.

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

Η συνέχιση της αγωγής εξαρτάται από την αποβολή και την υποκατάσταση υγρών καθώς και των ηλεκτρολυτικών απωλειών.

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

Βρέφη, παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 15 ετών

Γενικά θα πρέπει να χορηγηθεί φουροσεμίδα 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 20 mg DEMEFUR. Η μετάταξη σε από του στόματος αγωγή πρέπει να συντομεύεται κατά το δυνατό.

Τρόπος χορήγησης

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

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση DEMEFUR πρέπει να γίνεται η ένεση αργά, δεν επιτρέπεται η ταχύτητα χορήγησης να υπερβεί τα 4 mg ανά λεπτό. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (επίπεδα κρεατινίνης ορού > 5 mg/dl) συνιστάται ο ρυθμός έγχυσης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg φουροσεμίδης το λεπτό.

Η ενδομυϊκή χορήγηση πρέπει να περιορίζεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου δεν είναι εφικτή ούτε η από του στόματος ούτε η ενδοφλέβια 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 ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της νόσου.

4.3 Αντενδείξεις

Η φουροσεμίδα δεν πρέπει να χορηγείται σε:

- ασθενείς υπερευαίσθητους στη φουροσεμίδα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ασθενείς αλλεργικοί στις σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφοναμικά αντιμικροβιακά ή σουλφονουλourίες) και γενικά στις θειαζίδες μπορεί να εμφανίσουν διασταυρούμενη ευαισθησία στη φουροσεμίδα,

- ασθενείς με υποογκαιμία ή αφυδάτωση,
- ασθενείς με ανουρία λόγω νεφρικής ανεπάρκειας οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη φουροσεμίδη,
- ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8),
- ασθενείς με σοβαρή υπονατρίαμια,
- ασθενείς σε κωματώδη και προκωματώδη κατάσταση που έχει σχέση με ηπατική εγκεφαλοπάθεια,
- ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εξαιτίας της δηλητηρίασης από ηπατοτοξικά ή νεφροτοξικά φάρμακα,
- θηλάζουσες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να διασφαλίζεται η αποβολή των ούρων. Σε ασθενείς με μερική απόφραξη της αποβολής των ούρων (π.χ. σε ασθενείς με διαταραχές κένωσης της ουροδόχου κύστης, υπερτροφία του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας) η αυξημένη απέκκριση των ούρων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα ενοχλήματα. Γι' αυτό, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών και ειδικότερα κατά τα αρχικά στάδια της αγωγής.

Η αγωγή με 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 ηπατική ανεπάρκεια ή 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).

Ιδιαίτερη προσοχή ή/και μείωση της δόσης απαιτείται σε:

Συμπτωματική υπόταση που επιφέρει ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια της συνείδησης μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φουροσεμίδη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και ασθενείς με άλλες παθήσεις που συνιστούν κίνδυνο υπότασης.

Επίσης αυξάνει τη συχνότητα παραμονής ανοικτού του αρτηριακού πόρου (PDA) 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, 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 συχνός 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 και οποιασδήποτε σημαντικής διαταραχής των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Αυτό δυνατόν να απαιτήσει παροδική διακοπή της φουροσεμίδης.

Παράλληλη χρήση με τη ρισπεριδόνη

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της ρισπεριδόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν φουροσεμίδη και ρισπεριδόνη (7,3%, μέσος όρος ηλικίας 89 έτη, εύρος 75-97 έτη) συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους χορηγείτο μόνο ρισπεριδόνη (3,1%, μέσος όρος ηλικίας 84 έτη, εύρος 70-96 έτη) ή μόνο φουροσεμίδη (4,1%, μέσος όρος ηλικίας 80 έτη, εύρος 67-90 έτη). Παράλληλη χρήση της ρισπεριδόνης με άλλα διουρητικά (κυρίως θειαζιδικά διουρητικά σε χαμηλή δόση) δεν συσχετίστηκε με παρόμοια ευρήματα.

Δεν έχει αναγνωριστεί παθοφυσιολογικός μηχανισμός ο οποίος να εξηγεί αυτό το εύρημα, και δεν παρατηρήθηκαν σταθερά ευρήματα ως προς την αιτία θανάτου. Εν τούτοις, θα πρέπει να δίνεται προσοχή και θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη αυτού του συνδυασμού ή της συνθεραπείας με άλλα ισχυρά διουρητικά πριν την απόφαση για τη χρήση. Δεν υπήρξε αυξημένη συχνότητα της θνησιμότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα διουρητικά ως παράλληλη θεραπεία με τη ρισπεριδόνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, η αφυδάτωση ήταν ένας συνολικός παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα και θα πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια (βλ. παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις»).

Υπάρχει πιθανότητα παρόξυνσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Φύσιγγες των 2 ml, 4 ml, 5 ml:

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Φιαλίδιο των 25 ml:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 93,25 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 4,67% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης και εντός 24 ωρών από τη λήψη ένυδρης γλωράλης μπορεί να εμφανισθούν αίσθημα καύσου, εφίδρωση, ανησυχία, ναυτία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση φουροσεμίδης με ένυδρη γλωράλη.

Η φουροσεμίδη είναι 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 με τη φουροσεμίδη μόνο εφόσον επιβάλλεται από ιατρικής πλευράς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη συγχορήγηση της φουροσεμίδης με σισπλατίνη υπάρχει κίνδυνος ωτοτοξικής επίδρασης. Επιπλέον είναι δυνατόν να ενισχυθεί η νεφροτοξικότητα της σισπλατίνης στην περίπτωση που η φουροσεμίδη 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 φουροσεμίδη ελαττώνει την αποβολή των αλάτων λιθίου και πιθανόν να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα λιθίου στον ορό, καταλήγοντας σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από το λίθιο, περιλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου καρδιοτοξικής και νευροτοξικής επίδρασης του λιθίου. 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, περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας,

ειδικότερα όταν χορηγηθεί για πρώτη φορά αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολέας του ΜΕΑ) ή ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή για πρώτη φορά αυξημένη δόση.

Είναι σκόπιμο να εξεταστεί 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 ΜΕΑ ή κάποιο υποδοχέα της αγγειοτασίνης II ή την αύξηση της δόσης αυτών.

Ρισπεριδόνη: Θα πρέπει να δίνεται προσοχή και να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη του συνδυασμού ή της συν-θεραπείας με φουροσεμίδα ή με άλλα ισχυρά διουρητικά πριν την απόφαση για τη χρήση. Βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» σχετικά με την αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα ρισπεριδόνη.

Λεβοθυροξίνη: Υψηλές δόσεις φουροσεμίδης μπορεί να αναστείλουν τη δέσμευση των θυρεοειδικών ορμονών στις πρωτεΐνες φορείς και ως εκ τούτου να οδηγήσουν σε μια αρχική παροδική αύξηση των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών, ακολουθούμενη από μια ολική μείωση στα επίπεδα των συνολικών θυρεοειδικών ορμονών. Τα επίπεδα θυρεοειδικής ορμόνης πρέπει να παρακολουθούνται.

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 είναι δυνατόν να προκαλέσουν οξεία νεφρική βλάβη. Η τοξικότητα των σαλικυλικών είναι δυνατόν να αυξηθεί από τη φουροσεμίδα.

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

Τα κορτικοστεροειδή, η καρβενoxολόνη, η γλυκύρριζα σε μεγάλη ποσότητα, καθώς και η παρατεταμένη χρήση καθαρτικών πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας.

Η τοξικότητα ορισμένων άλλων φαρμάκων (π.χ. σκευάσματα δακτυλίτιδας και φάρμακα που προκαλούν σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT) μπορεί να ενισχυθεί από αλλαγές στις συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία).

Εάν αντιυπερτασικοί παράγοντες, διουρητικά ή άλλα φάρμακα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης χορηγούνται ταυτόχρονα με φουροσεμίδα, πρέπει να αναμένεται πιο έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης.

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

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή φουροσεμίδης με υψηλές δόσεις συγκεκριμένων κεφαλοσπορινών.

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης Α με φουροσεμίδα συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ουρικής

αρθρίτιδας, δευτεροπαθώς της υπερουριχαιμίας που προκαλείται από τη φουροσεμίδη, καθώς και δυσλειτουργία στην αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς λόγω της κυκλοσπορίνης.

Ασθενείς που είχαν αυξημένο κίνδυνο νεφροπάθειας από ραδιοσκιαγραφικά και αντιμετώπιζονταν θεραπευτικά με φουροσεμίδη εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας αφότου έλαβαν ραδιοσκιαγραφικό υλικό έναντι των ασθενών υψηλού κινδύνου στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μόνο ενυδάτωση πριν από τη λήψη ραδιοσκιαγραφικών.

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

Καμιά πληροφορία μέχρι σήμερα δεν θεωρήθηκε απαραίτητη.

Αλληλεπίδραση με εργαστηριακούς ή διαγνωστικούς ελέγχους

Καμιά πληροφορία μέχρι σήμερα δεν θεωρήθηκε απαραίτητη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η φουροσεμίδη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα. Η χρήση της φουροσεμίδης για τη θεραπεία του φυσιολογικού οιδήματος πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς ενδέχεται να προκαλέσει εμβρυοπλακουντική ισχιαμία με κίνδυνο εμβρυϊκής υποτροφίας. 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.

Θηλασμός

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ανεπιθύμητα έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης) είναι 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 οιοπνεύματος.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες προέρχονται από βιβλιογραφικά δεδομένα μελετών όπου η φουροσεμίδη χρησιμοποιήθηκε συνολικά σε 1.387 ασθενείς, σε οποιαδήποτε δόση και ένδειξη. Στην περίπτωση κατά την οποία η κατηγορία συχνότητας για την ίδια ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν διαφορετική, επιλέχθηκε η κατηγορία υψηλότερης συχνότητας.

Η ακόλουθη συχνότητα CIOMS χρησιμοποιήθηκε κατά περίπτωση:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$, μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές: διαταραχές των ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένων των συμπτωματικών), αφυδάτωση και υποογκαιμία, ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και τριγλυκεριδίων στο αίμα.

Συχνές: υπονατρίαζα, υποχλωραιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα και κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.

Όχι συχνές: μείωση της ανοχής στη γλυκόζη. Ο λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να καταστεί έκδηλος. Βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Μη γνωστές: υπασβεστιαζία, υπομαγνησιαζία, αυξημένα επίπεδα ουρίας στο αίμα, μεταβολική αλκάλωση, ψευδο-σύνδρομο Bartter στα πλαίσια κακής χρήσης ή/και μακροχρόνιας χρήσης της φουροσεμίδης.

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές (για την ενδοφλέβια έγχυση): Υπόταση, περιλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Σπάνιες: αγγειίτιδα.

Μη γνωστές: θρόμβωση.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: αυξημένος όγκος ούρων.

Σπάνιες: διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων.

Μη γνωστές:

- αυξημένα επίπεδα νατρίου στα ούρα, αυξημένα επίπεδα χλωριδίου στα ούρα, κατακράτηση ούρων (σε ασθενείς με μερική απόφραξη εκροής των ούρων, βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- νεφρασβέστωση/νεφρολιθίαση στα πρόωρα νεογνά (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- νεφρική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: ναυτία.

Σπάνιες: εμετός, διάρροια.

Πολύ σπάνιες: οξεία παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες: χολόσταση, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: διαταραχές της ακοής, παρ' όλο που συνήθως είναι παροδικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική βλάβη, υποπρωτεϊναιμία (π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο) και/ή όταν η ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης γίνεται πολύ γρήγορα. Περιπτώσεις κώφωσης, μερικές φορές μη αναστρέψιμες έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση φουροσεμίδης από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

Σπάνιες: εμβοές των ωτών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: κνησμός, κνίδωση, εξανθήματα, πομφολυγώδης δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, πεμφιγοειδές, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πορφύρα, αντίδραση από φωτοευαισθησία.

Μη γνωστές: σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση (AGEP) και φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: σοβαρές αναφυλακτικές ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις (π.χ. με καταπληξία).

Μη γνωστές: παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις»).

Σπάνιες: παραισθησία.

Γι' αυτό επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση της διούρησης και των ηλεκτρολυτών και ανάλογη διόρθωση τυχόν διαταραχών.

Μη γνωστές: ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια της συνείδησης, κεφαλαλγία.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αιμοσυμπύκνωση.

Όχι συχνές: θρομβοπενία.

Σπάνιες: λευκοπενία, ηωσινοφιλία.

Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία ή αιμολυτική αναιμία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές: περιπτώσεις ραβδομύλωσης έχουν αναφερθεί, συχνά στο πλαίσιο σοβαρής υποκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Συγγενείς και οικογενείς/γενετικές διαταραχές

Μη γνωστές: αυξημένος κίνδυνος παραμονής ανοικτού αρτηριακού πόρου στην περίπτωση που η φουροσεμίδα χορηγηθεί στα πρόωρα νεογνά κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: πυρετός.

Μη γνωστές: μετά την ενδομυϊκή ένεση, τοπικές αντιδράσεις όπως άλγος.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η κλινική εικόνα της οξείας ή της 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 βαριάς μορφής υπόταση (εξελισσόμενη μέχρι και καταπληξία), οξεία νεφρική βλάβη, θρόμβωση, καταστάσεις παραληρήματος, χαλαρή παράλυση, απάθεια και σύγχυση.

Αντιμετώπιση

Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για τη φουροσεμίδα.

Θα πρέπει να γίνει αποκατάσταση των κλινικά σημαντικών διαταραχών στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών. Στόχος της θεραπείας είναι η αποκατάσταση υγρών, η διόρθωση του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και οξέος-βάσης, με τακτική και συχνή παρακολούθηση ηλεκτρολυτών και αρτηριακής πίεσης. Μαζί με την πρόληψη και τη θεραπεία σοβαρών επιπλοκών που προκύπτουν από τέτοιες ανισορροπίες και άλλες επιπτώσεις στον οργανισμό, αυτή η διορθωτική δράση μπορεί να απαιτεί γενική και ειδική εντατική ιατρική παρακολούθηση και θεραπευτικά μέτρα. Η αιμοκάθαρση δεν επιταχύνει την

απομάκρυνση της φουροσεμίδης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διουρητικά υψηλής οροφής (διουρητικά της αγκύλης), σουλφοναμίδες, απλές
Κωδικός ATC: C03CA01

Μηχανισμός δράσης

Η φουροσεμίδα {χημική ονομασία: 5-(αμινοσουλφονυλ)-4-χλωρο-2-[(2-φουρανυλμεθυλ) αμινο] βενζοϊκό οξύ; 4-χλωρο-N-φουρφορυλ-5-σουλφαμυλ-ανθρανιλικό οξύ} είναι ένα διουρητικό της αγκύλης που δημιουργεί μια συγκριτικά ισχυρή και βραχείας διάρκειας διούρηση με ταχεία έναρξη. Η φουροσεμίδα παρεμποδίζει το σύστημα συν-μεταφοράς του Na^+ , K^+ και 2Cl^- , 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 σωληνάριου 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 οσμωτικά δεσμευμένου ύδατος) και η αυξημένη απέκκριση καλίου από το αθροιστικό σωληνάριο.

Επίσης αυξημένη είναι και η αποβολή ιόντων ασβεστίου και μαγνησίου.

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

Σε καρδιακή ανεπάρκεια, η φουροσεμίδα προκαλεί άμεση μείωση του προφορτίου της καρδιάς μέσω διαστολής 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 φουροσεμίδα 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 έλαβαν φουροσεμίδα (δόσεις μεταξύ 10-100 mg) εντοπίστηκε 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 ενδοσωληνιακών 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 mcg ανά λεπτό. Γι' αυτό, η συνεχής

έγχυση φουροσεμίδης είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι οι επαναλαμβανόμενες ενέσεις εφόδου.

Επιπλέον, πέρα από τη συγκεκριμένη δόση εφόδου 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.

5.2 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 επιμηκώνεται. 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 ενδοσωληναριακή λευκωματίνη και την ελαττωμένη σωληναριακή απέκκριση.

Η φουροσεμίδα απομακρύνεται ελάχιστα μέσω αιμοδιύλισης, περιτοναϊκής διύλισης και CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis).

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 είναι 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Από μελέτες τοξικότητας όπου χορηγήθηκε η φουροσεμίδα είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως σε διάφορα είδη τρωκτικών και σκύλους εντοπίστηκε μικρή οξεία τοξικότητα. Η από του στόματος LD₅₀ της φουροσεμίδης κυμαίνεται μεταξύ 1.050 έως 4.600 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 LD₅₀ είναι περίπου 2.000 mg/kg βάρους σώματος και η ενδοφλέβια LD₅₀ 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, αποτιτανώσεως έγιναν αντιληπτές στις ομάδες που είχαν λάβει την ανώτατη δόση (10-20 φορές μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο).

Ωτοτοξικότητα

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

Μεταλλαξιόγonos 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 φουροσεμίδα.

Καρκινογόνος δράση

Η φουροσεμίδα 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 εμφανίστηκαν 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 φουροσεμίδα σε ημερήσιες δόσεις των 15 και 30 mg/kg σωματικού βάρους. Οι άρρνες 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 κατέδειξε ότι η φουροσεμίδα είναι παράγοντας προαγωγής.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Η φουροσεμίδα 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 την 7^η – 11^η και τη 14^η – 18^η ημέρα.

Η φουροσεμίδα 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 φουροσεμίδα. 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
Νατρίου υδροξείδιο 5N (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το DEMEFUR δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στην ίδια σύριγγα.
Το DEMEFUR δεν πρέπει να εγχύεται μαζί με άλλα φάρμακα.

Το DEMEFUR είναι διάλυμα με pH μεταξύ 8,0 – 9,3 και δεν έχει ρυθμιστικές ιδιότητες. Έτσι, το δραστικό συστατικό είναι 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 έως ουδέτερο.

Το διάλυμα του φυσιολογικού ορού και του Lactated Ringers είναι κατάλληλα ως διαλύτες. Συνιστάται τα αραιωμένα διαλύματα να χορηγηθούν όσο το δυνατό συντομότερα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

20 mg/2 ml σε φύσιγγες πολυπροπυλενίου με επιθύλακα: 24 μήνες
40 mg/4 ml σε φύσιγγες πολυπροπυλενίου με ή χωρίς επιθύλακα: 24 μήνες
50 mg/5 ml σε φύσιγγες πολυπροπυλενίου με ή χωρίς επιθύλακα: 24 μήνες

250 mg/25 ml σε γυάλινα φιαλίδια: 30 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Μετά την αραίωση:

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για:

- 24 ώρες στους 2 – 8°C και 23 – 27°C προστατευμένο από το φως
- 24 ώρες στους 23 – 27°C σε τεχνητό φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση ορίζονται με ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός αν το άνοιγμα / η αραίωση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τις φύσιγγες/φιαλίδια στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη του.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα / διάλυση του προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 2 ml διαλύματος σε κουτιά των 5 ή 10 φυσιγγών με επιθύλακα αλουμινίου.

Φύσιγγες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 4 ml διαλύματος σε κουτιά των 5 ή 10 φυσιγγών με ή χωρίς επιθύλακα αλουμινίου.

Φύσιγγες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 5 ml διαλύματος σε κουτιά των 5 ή 10 φυσιγγών με ή χωρίς επιθύλακα αλουμινίου.

Για περιτυλιγμένες φύσιγγες: κάθε επιθύλακας περιέχει 5 φύσιγγες.

Φαιοκίτρινου χρώματος φιαλίδια τύπου I που περιέχουν 25 ml διαλύματος, σε συσκευασίες των 5 ή των 10 φιαλιδίων, κλειστά με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου 20 mm και σφραγισμένα με καπάκι αλουμινίου, με πλαστικό αποσπώμενο επάνω μέρος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μόνο για μία χρήση.

Μόνο σάκοι έγχυσης πολυπροπυλενίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αραίωση.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα πρακτικά απαλλαγμένα από σωματίδια.

Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Συμβατότητα

Το DEMEFUR μπορεί να αραιωθεί με γλωριούχο νάτριο 0,9% και Lactated Ringers προκειμένου να ληφθεί συγκέντρωση φουροσεμίδης 1,0 mg/ml.

Το pH του αλατούχου διαλύματος και του Lactated Ringers είναι μεταξύ 4,5 – 7,0 και 5,0 – 7,0.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Αδ. Κυκλ.:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ