

2024 ספטמבר

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן של התכשיר

Fusid Tablets פוסיד טבליות

Contains: Furosemide 40 mg שם וכמות החומר הפעיל:

עדכונים בעלון לצרכן / בעלון לרופא

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Edema associated with congestive heart failure, cirrhosis of the liver and renal disease, including the nephrotic syndrome.

Adjunctive therapy in acute pulmonary edema.

Treatment of hypertension.

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן והעלון לרופא עודכנו, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (החמרות מסומנות באדום על רקע צהוב) והסרות מידע כטקסט מחוק:

עדכונים בעלון לצרכן

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

[...]

- אתה סובל מאי ספיקת כליות הנובעת מתרופות או כימיקלים הנוטים לגרום לנזק כליתי או לנזק לכבד או אם יש לך אי ספיקת כליות כתוצאה מהפרעות שמקורן בכבד.

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
לפני הטיפול בפוזיד טבליות, ספר לרופא אם:

[...]

- אתה סובל מסיכון לפתח לחץ דם נמוך או כאשר מדובר בפגים כוון שהם עלולים יותר להיות בעלי נטיה לפתח אבנים בכליות.

[...]

- אתה סובל מלחץ דם נמוך או מרגיש סחרחורת כאשר אתה נעמד.
- אתה מרגיש סחרחורת או מיובש. זה יכול לקרות אם איבדת כמות גדולה של מים בגלל הקאה, שלשול או מתן שתן בתדירות גבוהה מאוד. זה יכול להתרחש גם אם אתה מתקשה לשתות או לאכול.
- יש לך רמות נמוכות בדם של מינרלים חיוניים כמו נתרן או אשלגן או שיש לך חוסר איזון בסיס-חומצה בגוף שזוהה בבדיקות דם.

[...]

- יש לך רמות מוגברות של סידן או רמות נמוכות של מגנזיום בדם; מומלץ ניטור קפדני של נוזלים ורמות אלקטרוליטים.
- אתה כבר מטופל בתרופות כמו נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs - לטיפול בדלקת ובכאב) או מעכבי ACE (תרופות המשמשות להורדת לחץ דם).

תגובות בין-תרופתיות

- [...]
- תרופות הנקראות מעכבי ACE (כגון רמיפריל, אנלפריל, פרינדופריל) או חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין II (כגון לוסרטן, קאנדסארטן, אירבסארטן). ייתכן שהרופא שלך יצטרך לשנות את המנה של התרופה שלך או לבקש ממך להפסיק את נטילתה.
- אליסקין - לטיפול ביתר לחץ דם
- [...]
- תרופות כמו נוגדי דיכאון טריציקליים (כגון אמיטריפילין), מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOIs) (כגון סלג'ילין) או תרופות היפנוטיות ונוגדות חרדה (כגון ברביטוראטים)
- תרופות להורדת לחץ דם או לבעיות לבביות (קצב לב לא סדיר) כמו חסמי תעלות סידן, חסמי בטא, קלונדין, מוקסונידן, ניטרופרוסיד סודיום, אמידורון, דיסופירמיד, פלקאיניד, מינוקסידיל, לידוקאין, הידראלאזין, דיאזוקסיד, מתילדופה
- [...]
- מוקסיסילט לטיפול בתסמונת ריינו (Raynaud's syndrome)
- ניטראטים (לטיפול בתעוקת חזה)
- [...]
- כלורל הידראט (לטיפול בנדודי שינה)
- [...]
- נוגדי פטריות (סיכון לאובדן אשלגן או לנזק כלייתי המתואר עם פורוסמיד)
- תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים הנגרמים על-ידי וירוס, כגון ריטונביר
- תרופות המשמשות לטיפול בדלקת, המכונות קורטיקוסטרואידים כגון פרדניזולון, דקסמתזון או אנטיהיסטמינים (לטיפול בתגובות אלרגיות)
- תרופות לטיפול בהפרעות קשב וריכוז (ADHD)
- [...]
- ציספלאטין - תרופות לטיפול בסרטן כגון אלדסלאקין (סיכון מוגבר לנזק לכליות עם פורוסמיד)
- מתטרקסאט - סיכוי מוגבר לרעילות פורוסמיד
- לבדופה - לטיפול במחלת פרקינסון (סיכון מוגבר להורדת לחץ עם פורוסמיד)
- תרופות לדיכוי מערכת החיסון (כגון ציקלוספורין)
- תרופות המשמשות כמרפי שרירים כגון באקלופן או טיזאנידן
- גלולות למניעת היריון או תרופות המכילות אסטרון עלולות לחסום את השפעת פורוסמיד אם נלקחות בזמנית
- [...]
- תרופות משתנות אחרות כגון בנדרופלומיטיאזיד. ייתכן שהרופא יצטרך לשנות את המינון של התרופה שלך.
- מלחי אשלגן המשמשים לטיפול ברמת אשלגן נמוכה בדם
- [...]

היריון והנקה

יש להיוועץ ברופא לפני שאת נוטלת פוזיד טבליות אם הינך בהיריון או מניקה, חושבת שאת בהיריון או מתכננת ללדת תינוק היכנס להיריון או שהינך מניקה.

היריון

אין ליטול טבליות פוזיד אם את בהיריון, אלא אם נאמר לך אחרת על-ידי הרופא שלך.

הנקה

אין להניק אם את נוטלת טבליות פוזיד. זאת כיוון שכמויות קטנות עלולות לעבור לתוך חלב האם.

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

יש לפנות מיד לרופא או לבית החולים אם יש לך אחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות:

[...]

- שלפוחיות או קילוף של העור מסביב לשפתיים, עיניים, פה, אף ואיברי מין, תסמינים דמויי שפעת וחום יכולים להוות מצב הנקרא תסמונת סטיבנס-ג'ונסון. נמק אפידרמלי רעלני (toxic epidermal necrosis):

[...]

- כתמים אדומים על העור, כאבי פרקים ו/או דלקת בעיניים, "פוסטולוזיס תפרחתית ממושטת חדה (AGEP)" (acute febrile drug eruption) פריחה מושרית מתרופה, המאופיינת בתגובה חמורה חריפה (אלרגית) המלווה בחום ושלפוחיות על העור/קילוף של העור וכתמים זעירים מדימום בעור
- דלקת פתאומית של הלב/לב מלווה בכאב חמור בבטן העליונה או המקרין לכיוון הגב
- כל חבורה או דימום בלתי מוסברים, חום, כאב גרון, כיבים בפה. זה יכול להיות סימן לספירת דם נמוכה.

אגרנולוציטוזיס

- ספירת דם לא תקינה (ירידה בתאי דם לבנים) המלווה ברגישות מוגברת לזיהום
- אנמיה אפלסטית (מצב המאופיין בירידה בתאי דם אדומים)
- סימנים לדלקת בכליות לדוגמה כאבים בצדדים, דם בשתן
- הלם (ירידה חמורה בלחץ הדם, חיוורון קיצוני, אי שקט, דופק חלש ומהיר, עור לח, פגיעה בהכרה) כתוצאה מהתרחבות חמורה ופתאומית של כלי הדם עקב אלרגיה לחומרים מסוימים
- הפרעה פסיכיאטרית
- שינויים בכבד הגורמים להצהבה של העור או של לובן העיניים

[...]

תופעות לוואי נוספות

[...]

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות בעד משתמש אחד מתוך 100 משתמשים):

[...]

- רמות בדם של חלק מהשומנים (כולסטרול וטריגליצרידים) עשויות לעלות, אך בדרך-כלל חוזרות לרמות תקינות תוך 6 חודשים

[...]

- הפרעה בשלפוחית השתן, בלוטת ערמונית מוגדלת או היצרות של השופכנים, ייצור השתן עלול להיפסק בפתאומיות

- ירידה הלחץ דם הגורמת לפגיעה בריכוז ובתגובות, הרגשת סיחור, תחושות של לחץ בראש, כאב ראש, סחרחורת, נמנום, הרגשת חולשה, שינויים בראייה, יובש בפה, סחרחורת כאשר נעמדים וחוסר יכולת לעמוד זקוף

- רגישות לאור (פוטוסנסטיביות)

[...]

- בעיות שמיעה כגון 'צלצולים באוזניים', חירשות (לפעמים בלתי הפיך)

תופעות לוואי נדירות (מופיעות בעד משתמש אחד מתוך 1,000 משתמשים):

[...]

- עלייה באנזימי כבד מסויימים

[...]

- חסימה בדרכי השתן, ייצור שתן מוגבר עלול להתרחש או להחמיר

- צלצולים באוזניים, ירידה בשמיעה אשר בדרך-כלל הפיכה

[...]

תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות בעד משתמש אחד מתוך 10,000 משתמשים):

- תנועות לא רצוניות של השריר
- דלקת או כשל של הכליה אשר עלולים לגרום לכאב גב או לשינויים בכמות השתן או בצורך להשתן

תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את שכיחותן מהמידע הקיים):

- הרעה של המצב כאשר כבר היו איזונים של נוזלים או חומרים בגוף. [...]
- סחרחורת, עלפון ואיבוד הכרה (הנגרמת על ידי תת לחץ דם סימפטומטי)
- חמצת מטבולית המאופיינת בכאבי חזה, דופק לא סדיר, כאב ראש, תחושת בחילה, הקאות, כאבי בטן, שינוי בתיאבון ועלייה במשקל, חולשת שרירים, כאבי עצמות ומפרקים
- ירידה ברמות אשלגן בגוף (חסר אשלגן) המאופיינת בחולשת שרירים וחוסר יכולת לכווץ שריר אחד או יותר (שיתוק), הפרשה מוגברת של שתן ובעיות לב
- מופעים שונים של דלקת עור (דרמטיטיס) כולל פריחה אלרגית (אורטיקריה), נגעים שלפוחיתיים, אריתמה מולטיפורמה (erythema multiforme), ארגמנת (פורפורה- דימומים תת-עוריים), דלקת עור שמלווה בקילוף של העור (exfoliative dermatitis), גרד מופעים שונים של דלקת עור (דרמטיטיס) כולל פריחה אלרגית (אורטיקריה), נגעים שלפוחיתיים, אריתמה מולטיפורמה (erythema multiforme), ארגמנת (פורפורה- דימומים תת-עוריים), דלקת עור שמלווה בקילוף של העור (exfoliative dermatitis), גרד [...]

עדכוניים בעלון לרופא

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Avoidance with other medicines (see also section 4.5 for other interactions)

- concurrent NSAIDs should be avoided – if not possible diuretic effect of furosemide may be attenuated
- ACE-inhibitors & Angiotensin II receptor antagonists – severe hypotension may occur – dose of furosemide should be reduced/stopped (3 days) before starting or increasing the dose of these.

[...]

Laboratory monitoring requirements:

- Serum sodium
Particularly in the elderly or in patients liable to electrolyte deficiency.
- Serum potassium
The possibility of hypokalaemia should be taken into account, in particular in patients with cirrhosis of the liver, those receiving concomitant treatment with corticosteroids, those with an unbalanced diet and those who abuse laxatives. Regular monitoring of the potassium, and if necessary treatment with a potassium supplement, is recommended in all cases, but is essential at higher doses and in patients with impaired renal function. It is especially important in the event of concomitant treatment with digoxin, as potassium deficiency can trigger or exacerbate the symptoms of digitalis intoxication (see section 4.5).
A potassium-rich diet is recommended during long-term use.

Frequent checks of the serum potassium are necessary in patients with impaired renal function and creatinine clearance below 60ml/min per 1.73m² body surface area as well as in cases where furosemide is taken in combination with certain other drugs which may lead to an increase in potassium levels (see section 4.5 & refer to section 4.8 for details of electrolyte and metabolic abnormalities).

- **Renal function**

Frequent BUN in first few months of treatment, periodically thereafter. Long-term/high-dose BUN should regularly be measured. Marked diuresis can cause reversible impairment of kidney function in patients with renal dysfunction. Adequate fluid intake is necessary in such patients.

Serum creatinine and urea levels tend to rise during treatment

- **Glucose**

Adverse effect on carbohydrate metabolism - exacerbation of existing carbohydrate intolerance or diabetes mellitus. Regular monitoring of blood glucose levels is desirable.

- **Other electrolytes**

Patients with hepatic failure/alcoholic cirrhosis are particularly at risk of hypomagnesia (as well as hypokalaemia). During long-term therapy (especially at high doses) magnesium, calcium, chloride, bicarbonate and uric acid should be regularly measured.

- serum electrolytes with replacement as appropriate

•

Other alterations in lab values

[...]

- Furosemide should be discontinued before a glucose tolerance test

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

- **ACE Inhibitors/Antihypertensives** - enhanced hypotensive effect when given possible with diuretics all types. Concurrent use with ACE inhibitors can result in marked falls in blood pressure and deterioration in renal function may be seen when ACE inhibitors are added to furosemide therapy. The dose of Furosemide should be reduced for at least three days, stopped or the dose drug stopped, reduced before initiating the starting an ACE inhibitor or increasing the dose of an ACE inhibitor.
- **Alpha-blockers** - enhanced hypotensive effect when diuretics are given with alpha-blockers, also increased. There is a risk of a first-dose hypotension effect with post-synaptic alpha blockers e.g. such as prazosin. Furosemide may interact with ACE inhibitors causing impaired renal function.
- **Beta-blockers** - there is an enhanced hypotensive effect when diuretics are given with beta-blockers. Hypokalaemia caused by loop diuretics increases the risk of ventricular arrhythmias with sotalol.
- **Angiotensin-II Receptor Antagonists** - enhanced hypotensive effect when diuretics given with angiotensin-II receptor antagonists.
- **Antipsychotics** - furosemide-induced hypokalaemia caused by diuretics increases the risk of cardiac toxicity. Avoid concurrent use with pimozide. Increased risk of ventricular arrhythmias with amisulpride or sertindole. An enhanced hypotensive effect may be seen when diuretics are given with phenothiazines. Hypokalaemia caused by diuretics increases risk of ventricular arrhythmias with pimozide (avoid concomitant use).

- **Risperidone** - when administering risperidone, caution should be exercised and the risks and benefits of the combination or co-treatment with furosemide or with other potent diuretics should be considered prior to the decision to use. Increased mortality has been observed in elderly patients with dementia concomitantly receiving risperidone.
- **Anti-arrhythmics** (including amiodarone, disopyramide, flecainide and sotalol) - hypokalaemia caused by loop diuretics increases risk of cardiac toxicity (because of furosemide-induced hypokalaemia) with amiodarone, disopyramide, flecainide and antagonises the effects-action of lidocaine, tocainide or and mexiletine may be antagonised by furosemide.
- **Drugs associated with QT prolongation** — cardiac toxicity may be increased by furosemide-induced hypokalaemia and/or hypomagnesaemia.
- **Cardiac Glycosides** - hypokalaemia and electrolyte disturbances (including magnesium) caused by loop diuretics increases the risk of cardiac toxicity with cardiac glycosides.
- **Vasodilators** — enhanced hypotensive effect with moxislyte (thymoxamine) or hydralazine.
- **Other diuretics** - there is an increased risk of hypokalaemia when loop diuretics are given with acetazolamide. Profound diuresis is possible when metolazone is furosemide given with- furosemide metolazone. There is an increased risk of hypokalaemia when loop diuretics are given with thiazides and related diuretics.
- **Renin inhibitors** - aliskiren reduces plasma concentrations of furosemide given orally. Reduced effect of furosemide might be observed in patients treated with both aliskiren and oral furosemide, and it is recommended to monitor for reduced diuretic effect and adjust the dose accordingly.
- **Nitrates** — enhanced hypotensive effect.
- **Lithium** - loop diuretics Furosemide reduces the lithium excretion of lithium, which may lead to with increased plasma lithium concentrations and a (risk of toxicity). Avoid concomitant administration unless plasma levels are carefully monitored and where necessary the lithium dosage is adjusted in patients receiving this combination.
- **Potassium salts** - there is an increased risk of hyperkalaemia when given with potassium salts.
- **Sucralfate** ~~Chelating agents~~ - furosemide and sucralfate must not be taken within 2 hours of each other as sucralfate may decrease the gastro-intestinal absorption of furosemide from the intestine and so reduces its effect — the 2 drugs should be taken at least 2 hours apart.
- [...]
- **Antibacterials** ~~Antibiotics~~ - avoid the use of diuretics in lymecycline treatment. There is an increased risk of ototoxicity when loop diuretics are given with aminoglycosides, polymyxins or vancomycin. Since this may lead to irreversible damage, these drugs must only be used with furosemide if there are compelling medical reasons. Impairment of renal function may develop in patients receiving concurrent treatment with furosemide and high doses of certain cephalosporins. Increased risk of nephrotoxicity with aminoglycosides or cefaloridine. Furosemide can decrease vancomycin serum levels after cardiac surgery.
- **Ciclosporin** - there is an increased risk of nephrotoxicity and possibly hypermagnesaemia when diuretics are given with ciclosporin.

[...]

- **Antidiabetics** – hypoglycaemic effects antagonised by furosemide.
- **Insulin** – requirements may be increased (see section 4.4).
- **Antiepileptics** - there is an increased risk of hyponatraemia when diuretics are given with carbamazepine. The Diuretic effects of furosemide are antagonized reduced by phenytoin.
- **Antihistamines** – hypokalaemia with increased risk of cardiac toxicity.
- **Antifungals** - there is an increased risk of hypokalaemia when loop diuretics are given with amphotericin.
- **Antivirals** - plasma concentration of diuretics may be increased by nelfinavir, ritonavir or saquinavir.
- **Atomoxetine** - hypokalaemia caused by diuretics increases the risk of ventricular arrhythmias with atomoxetine.
- **Barbiturates** - plasma concentrations of diuretics may be decreased. There may be an increased risk of osteomalacia when diuretics are taken in combination with Phenobarbital.
- **Anxiolytics and hypnotics** – enhanced hypotensive effect. Chloral or triclofos may displace thyroid hormone from binding site.
- **CNS stimulants (drugs used for ADHD)** – hypokalaemia increases the risk of ventricular arrhythmias.

[...]

- **Cisplatin Cytotoxics** - there is a risk of increased risk of nephrotoxicity and ototoxicity effects if cisplatin and furosemide are given concomitantly with platinum compounds. In addition, nephrotoxicity of cisplatin may be enhanced if furosemide is not given in low doses (e.g. 40mg in patients with normal renal function) and with positive fluid balance when used to achieve forced diuresis during cisplatin treatment.

[...]

- **Immunomodulators** – enhanced hypotensive effect with aldesleukin.

[...]

- **Sympathomimetics, Beta₂** - there is an increased risk of hypokalaemia when loop diuretics are given with high doses of beta₂ sympathomimetics (such as bambuterol, fenoterol, salbutamol, salmeterol and terbutaline).
- **Tacrolimus** - there is an increased risk of hypokalaemia when given with tacrolimus.
- **Theophylline** - there is an increased risk of hypokalaemia when loop diuretics are given with theophylline – enhanced hypotensive effect.
- **Warfarin and clofibrate** - warfarin and clofibrate compete with furosemide in the binding to serum albumin. This may have clinical significance in patients with low serum albumin levels (e.g. in nephrotic syndrome). Furosemide does not change the pharmacokinetics of warfarin to a significant extent, but a strong diuresis with associated dehydration may weaken the antithrombotic effect of warfarin.
- **Probenecid, methotrexate and other drugs** which, like furosemide, undergo significant renal tubular secretion may – reduced the effect of furosemide. Conversely, furosemide may decrease renal elimination of these drugs clearance of furosemide and decreased diuretic effect. In case of high-dose treatment (in particular, of both furosemide and the other drugs), this may lead to increased serum levels and an increased risk of adverse effects due to furosemide or the concomitant medication.

[...]

- **Carbenoxolone, prolonged use of Laxatives abuse** – increases the risk of potassium loss. **Liquorice** - excess intake may increase the risk of **developing** hypokalaemia.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The teratogenic and embryotoxic potential of furosemide in humans is unknown. There is **clinical** little evidence of safety of **the drug** high dose furosemide in **the third trimester of** human pregnancy; **however, furosemide crosses the placental barrier** although the results of animal work, in general, show no hazardous effects. **It must**

The drug should not be **given during pregnancy** used in pregnant women unless **there are compelling medical reasons** the benefits to the patient outweigh the possible risk to the fetus which includes persistence of patent ductus arteriosus (section 4.8). **Treatment during pregnancy requires monitoring of foetal growth.**

Breast-feeding

Furosemide **passes into breast milk and** may inhibit lactation. **or may pass into the breast milk, it should therefore be used with caution in nursing mothers** **Women must not breastfeed if they are treated with furosemide.**

Fertility

No human data on the effect of furosemide on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be warned that **Reduced mental alertness and rarely dizziness and blurred vision have been reported.** may impair ability to **Patients so affected should not** drive or operate dangerous machinery.

4.8 Undesirable effects

[...]

Nervous system disorders:	Rare:	paraesthesia, confusion, headache, dizziness
	Not known:	dizziness, fainting and loss of consciousness (caused by symptomatic hypotension)

[...]

Renal and urinary disorders:	Very common:	nephrocalcinosis in infants
	Uncommon:	reduced diuresis, urinary incontinence, urinary obstruction (in patients with hyperplasia of the prostate, bladder inability to empty, urethral stricture unspecified);
	Rare:	nephrocalcinosis (in pre-term infants treated with furosemide), interstitial nephritis, acute renal failure.
	Very rare:	interstitial nephritis

[...]

Investigations:	Common:	creatinine increased, blood urea increased
	Rare:	Transaminases increased, blood

4.9 Overdose

a) Signs and symptoms

The clinical picture in acute or chronic over dosage depends primarily on the extent and consequences of loss of electrolytes and fluids (e.g. hypovolemia, dehydration, hemoconcentration, cardiac arrhythmia - including A-V block and ventricular fibrillation). Symptoms of these changes include: severe hypotension (and progression to shock), acute renal failure, thrombosis, delirious states, flaccid paralysis, apathy and confusion dehydration and electrolyte depletion due to excessive diuresis. In cirrhotic patients, overdosage may precipitate hepatic coma.

b) Treatment

There is no known specific antidote for furosemide. If ingestion is very Attempts may be made to limit more extensive systemic absorption of active substance, through measures such as gastric lavage or other measures intended to reduce absorption (e.g. use of activated charcoal).

Treatment should be aimed at fluid replacement and correction of the Changes in clinically relevant fluid and electrolyte balance must be corrected. Together with the prevention and treatment of serious complications resulting from such imbalances and other effects on the body, this corrective action may require intensive generalist and specific medical monitoring, as well as of therapeutic measures. The drug should be discontinued and electrolyte and water replacement instituted immediately; adjustment should be on the basis of careful monitoring.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diuretics, Diuretics of loop. ATC code: C03CA01

Mechanism of action:

The evidence from many experimental studies suggests that furosemide acts along the entire nephron with the exception of the distal exchange site. The main effect is on the ascending limb of the loop of Henley with a complex effect on renal circulation. Blood flow is diverted from the juxta-medullary region to the outer cortex.

The principle renal action of furosemide is to inhibit active chloride transport in the thick ascending limb. Re-absorption of sodium chloride from the nephron is reduced and a hypotonic or isotonic urine produced.

Furosemide is a potent, fast-acting diuretic with a rapid onset of action. From the pharmacological point of view, furosemide inhibits co-transport system (reabsorption) of the Na⁺, K⁺ and - Cl⁻ 2 electrolytes, located of the luminal cell membrane of the ascending branch of the Hanley loop consequently, the efficacy of the saluretic action of furosemide depends on the product reaches the tubular lumen through a transport mechanism anionic. Diuretic action results from the inhibition of sodium chloride reabsorption in this segment of the loop of Henle. As a result, the fraction of sodium excreted may to 35% of glomerular sodium filtration. Side effects of excretion increased urinary excretion and increased distal secretion of potassium at the level of the distal tubule. The excretion of calcium and magnesium ions is increased.

It has been established that prostaglandin (PG) biosynthesis and the renin-angiotensin system are affected by furosemide administration and that furosemide alters the renal permeability of the glomerulus to serum proteins.

Furosemide disrupts the tubulo-glomerular feedback mechanism in the macula dense, resulting in non-attenuation of saluretic activity. Furosemide causes dose-dependent stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

In case of heart failure, furosemide causes an acute reduction in preload (by increasing the capacitance of blood vessels). This vascular effect seems to be mediated by prostaglandins and with the activation of the renin-angiotensin system and an intact synthesis of prostaglandins. Apart from the fact that, given its furosemide decreases the vascular reactivity to catecholamines, which is increased in hypertensive patients.

The antihypertensive efficacy of furosemide is attributable to increased excretion of sodium, blood volume reduction and vascular smooth muscle response to the stimulus vasoconstrictor.

5.2. Pharmacokinetic properties

Furosemide is a weak carboxylic acid which exists mainly in the dissociated form in rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. The t_{max} is 1 to 1.5 hours in the case of Furosemide 40 mg. Absorption of the drug denotes a broad intra and interindividual variability.

The bioavailability of Furosemide in healthy volunteers is rapidly but incompletely absorbed approximately 50% (60-70%) for tablets on oral administration and its effect is largely over within 4 hours. In the case of sick individuals, the bioavailability of drug is influenced by several factors, including concomitant diseases, can be reduced by around 30% (for example in the case of nephrotic). The optimal absorption site is the upper duodenum at pH 5.0.

The fact that the absorption of furosemide may be affected by food intake and effect seems to depend on the pharmaceutical formulation in question. The volume of distribution of furosemide is 0.1 to 1.2 liters per kg of body weight.

Regardless of route of administration 60-97% of activity from a radio-labelled dose is excreted in the first 4 hours after the drug is given. Furosemide is bound to plasma albumin and little biotransformation takes place. The plasma protein binding (mostly to albumin) is greater than 98%. Furosemide is mostly mainly eliminated via the kidneys (80-90%); in the non-conjugated form, mainly by secretion at the level of the proximal tubule. Following intravenous administration, 60% to 70% of the furosemide dose is excreted in this way. The glucuronic metabolite of furosemide represents 10% to 20% of the substances recovered in the urine.

The remaining dose is excreted in the faeces, probably after biliary secretion. a small fraction of the dose undergoes biliary elimination and 10-15% of the activity can be recovered from the faeces.

The terminal half-life of furosemide after intravenous administration is approximately 1 to 1.5 hours. Furosemide is excreted in breast milk.

Furosemide crosses the barrier the placenta slowly transferring to the fetus.

Furosemide reaches concentrations identical in the mother and in the fetus or newborn.

In renal insufficiency/hepatic impairment

Where liver disease is present, biliary elimination is reduced up to 50%. Renal impairment has little effect on the elimination rate of furosemide, but less than 20% residual renal



~~function increases the elimination time.~~ In case of renal insufficiency, the elimination of furosemide is slower and its half-life is prolonged, the terminal half-life may reach 24 hours in patients with severe renal impairment.

In case of nephrotic syndrome, the lower concentration of plasma proteins leads to that higher concentrations of unconjugated (free) furosemide are achieved. Per On the other hand, the efficacy of furosemide is reduced in these patients, due to the intratubular albumin and decreased tubular secretion.

Furosemide is poorly dialysable in patients receiving hemodialysis, dialysis peritoneal or CAPD (Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis).

Hepatic insufficiency

In case of hepatic impairment, the half-life of furosemide in the order of 30% to 90%, mainly due to the higher volume of high. In addition, in this group of patients there is pharmacokinetic parameters. Congestive heart failure, severe hypertension, The elderly
The elimination of furosemide is slowed-delayed in the elderly where a certain degree of renal impairment is present due to reduced renal function in patients with congestive heart failure, severe hypertension or in the elderly.

Premature and New born infant

~~A sustained diuretic effect is seen in the newborn, possibly due to immature tubular function.~~

Depending on the maturity of the kidney, elimination of furosemide may be slower. The metabolism of the drug is also reduced in the case of children with insufficiency of glucuronization capacity. The terminal half-life is less than 12 hours in children with a post-conception age greater than 33 weeks. In children with terminal age is equal to that of adults.

5.3. Preclinical safety data

~~Not applicable~~ There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

העלון לצרכן והעלון לרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות
<https://israeldrugs.health.gov.il>, וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע.