

**טבליות פורוסמיד USP**  
**20 מ"ג, 40 מ"ג, 80 מ"ג**  
**פורוסמיד תמיסה פומית USP**  
**40 מ"ג לכל 5 מ"ל ו-10 מ"ג לכל 5 מ"ל**

**במרשם בלבד**

**אזהרה**

פורוסמיד הוא משתן חזק, ואם ניטל בכמויות גדולות, עלול לגרום לדירורזיס חמור, המלווה באובדן חמור של מים ושל אלקטרוליטים מהגוף. על כן, נדרשת השגחה רפואית קפדנית, והתאמה של המנה ושל טבלת המינון לצרכים הספציפיים של החולה הפרטני (ראה מינון ומתן).

**תיאור**

כל טבלייה למתן פומי מכילה:

פורוסמיד 20 מ"ג, 40 מ"ג ו-80 מ"ג

כל מ"ל תמיסה פומית למתן פומי מכיל:

פורוסמיד 10 מ"ג או 8 מ"ג (40 מ"ג לכל 5 מ"ל)

פורוסמיד הוא משתן אשר נגזר מחומצה אנתרנילית. מבחינה כימית, פורוסמיד הוא חומצה 4-כלורו-N-פורפוריל-5-סולאמואילאנתרנילית (4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid). פורוסמיד הוא אבקה גבישית חסרת ריח, בצבע לבן עד אוף-וויט. הוא כמעט אינו מסיס במים, מסיס מעט באלכוהול, מסיס מאוד בתמיסות בסיסיות מדוללות, ואינו מסיס בחומצות מדוללות. מספר רישום ה-CAS הוא 54-31-9. הנוסחה המבנית היא כדלקמן:

[איור]

משקל מולקולרי 330.74  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

כל טבלייה למתן פומי מכילה 20 מ"ג, 40 מ"ג או 80 מ"ג פורוסמיד. הטבליות עומדות במבחן ההמסה לפרמקופיאת USP (USP Dissolution Test).

1. פורוסמיד תמיסה פומית משווקת בשתי דרגות חוזק: 40 מ"ג לכל 5 מ"ל ו-10 מ"ג לכל 5 מ"ל. רכיבים בלתי פעילים:

הטבליות מכילות סיליקון דיאוקסיד קולואידי, עמילן תירס, לקטוז מונוהידרט, צלולוז מיקרוקריסטליני, עמילן שעבר ג'לטינציה (pregelatinized starch), סודיום לאוריל סולפט, סודיום עמילן גליקולט וחומצה סטארית.

התמיסות הפומיות מכילות צבע צהוב FD-C מס' 10, צבע צהוב FD-C מס' 6, חומרי טעם, אשלגן קרבונט 1½ הידרט, פרופילן גליקול, תמיסת סורביטול ומים. תמיסת ה-10 מ"ג למ"ל היא בטעם תפוז, ותמיסת ה-40 מ"ג ל-5 מ"ל היא בטעם אננס-אפרסק. התמיסה הפומית בריכוז 10 מ"ג למ"ל מכילה גם סכרין סודיום.

## פרמקולוגיה קלינית

מחקרים שנערכו לבירור מנגנון הפעולה של פורוסמיד השתמשו בשיטות ה־micropuncture בחולדות, ניסוי עצירת זרימה (stop flow) בכלבים ומחקרי פינוי שונים, הן באדם והן בחיות מעבדה. הודגם כי פורוסמיד מעכב בעיקר את הספיגה של נתרן ושל כלוריד, לא רק באבוביות הכליה המקורבות והמרוחקות, אלא גם בלולאה על שם הנלה. מידת היעילות הגבוהה נובעת בעיקר מאתר הפעולה הייחודי. כמו כן, ההשפעה על אבובית הכליה המרוחקת אינה תלויה בהשפעה מעכבת כלשהי על אנהידראז קרבוני ואלדוסטרון.

ראיות אחרונות מציעות כי פורוסמיד גלוקורוניד הוא תוצר חילוף החומרים היחיד, או לפחות העיקרי, של פורוסמיד באדם. פורוסמיד נקשר בצורה נרחבת לחלבונים בפלסמה, בעיקר לאלבומין. אחוזי הקישור של ריכוזי פלסמה בטווח שבין 1 ל־400 מיקרוגרם למ"ל הם בין 91% ל־99% בפרטים בריאים. האחוז הלא קשור לחלבון הוא בין 2.3% ל־4.1% בממוצע, בריכוזים התרפויטיים.

תחילת ההשפעה המשתנת לאחר מתן פומי מתקבלת בתוך שעה אחת. ההשפעה המרבית מתקבלת בתוך השעה או השעתיים הראשונות. משך ההשפעה המשתנת הוא 6 עד 8 שעות.

בגברים בריאים בצום, הזמינות הביולוגית הממוצעת על פורוסמיד ממקור טבליות פורוסמיד ופורוסמיד תמיסה פומית היא 64% ו־60%, בהתאמה, מהזמינות הביולוגית בהזרקה תוך ורידית של התרופה. אף כי פורוסמיד מהתמיסה הפומית נספג מהר יותר (50 דקות) מאשר מהטבלייה (87 דקות), רמות השיא בפלסמה והשטח הנמדד מתחת לעקומת הריכוז בדם כתלות בזמן אינם שונים משמעותית. ריכוזי השיא בפלסמה עולים עם מינון עולה, אך הזמן עד לקבלת ריכוז השיא אינו משתנה בין המינונים השונים. זמן מחצית החיים עד לפינוי מלא (terminal half-life) של פורוסמיד הוא כשעתיים.

כמות גדולה יותר משמעותית של פורוסמיד מופרשת בשתן לאחר ההזרקה התוך ורידית, מאשר לאחר מתן הטבלייה או התמיסה הפומית. אין הבדלים משמעותיים בין שתי הפורמולציות הפומיות מבחינת כמות התרופה שלא עברה מטבוליזם המופרשת בשתן.

### אנכלוסיית הקשישים

ייתכן כי הקישור של פורוסמיד לאלבומין יהיה מופחת בחולים קשישים. פורוסמיד מופרש בעיקר ללא מטבוליזם בשתן. הפינוי הכלייתי של פורוסמיד לאחר מתן תוך ורידי בנבדקים זכרים בריאים מבוגרים יותר (בני 60 עד 70 שנה) קטן יותר באופן מובהק, לעומת נבדקים זכרים בריאים צעירים יותר (בני 20 עד 35 שנה). ההשפעה המשתנת הראשונית של פורוסמיד בנבדקים מבוגרים יותר מופחתת יחסית לנבדקים צעירים יותר (ראה **אמצעי זהירות: שימוש בקשישים**).

## התוויות ושימוש

### בצקת

פורוסמיד מותווה במבוגרים ובחולים פדיאטריים לטיפול בבצקת הקשורה באי ספיקת לב, בשחמת הכבד ובמחלת כליות, כולל תסמונת נפרוטית. פורוסמיד שימושי במיוחד כאשר נדרש תכשיר בעל פוטנציאל משתן גבוה יותר.

### יתר לחץ דם

פורוסמיד במתן פומי ניתן לשימוש במבוגרים לטיפול ביתר לחץ דם, כתכשיר יחיד או בצירוף תרופות נוספות נוגדות יתר לחץ דם. במקרים של חולים הסובלים מיתר לחץ דם אשר מצבם הרפואי אינו נשלט במידה מספקת על ידי טיפול בתיאזידים, סביר כי טיפול המבוסס על פורוסמיד בלבד לא יאפשר שליטה מספקת במצבם.

### **התוויות נגד**

פורוסמיד אסור לשימוש בחולים הסובלים מאנוריה ובחולים בעלי היסטוריה של רגישות יתר לפורוסמיד.

### **אזהרות**

במקרה של חולים הסובלים משחמת הכבד וממיימת הכבד, מומלץ להתחיל את הטיפול בפורוסמיד במסגרת של בית חולים. אין להתחיל בטיפול במקרים של תרדמת כבדית או של אובדן אלקטרוליטים חמור, עד אשר נצפה שיפור במצבו הבסיסי של החולה. שינויים פתאומיים במאזן הנוזלים והאלקטרוליטים בחולים הסובלים משחמת הכבד עלולים להוביל לתרדמת כבדית; על כן, נדרש ניטור קפדני של החולה במהלך תרופת הדיורזיס. מתן תוספת אשלגן כלוריד, וגם אנטגוניסט אלדוסטרון אם נדרש, מסייע במניעת היפוקלמיה ואלקלוזיס מטבולי.

אם מתפתחות תופעות מתגברות של אזוטמיה ושל מיעוט שתן במהלך הטיפול במחלת כליות מתקדמת חמורה, יש להפסיק את השימוש בפורוסמיד.

דווחו מקרים של טנטון, ליקויי שמיעה הפיכים או קבועים וחירשות. לרוב, הדיווחים מצביעים על כך שהאוטוטוקסיות של פורוסמיד קשורה להזרקה מהירה, לליקויים חמורים בתפקוד הכליות, לשימוש במינונים גבוהים מהמינונים המומלצים, להיפופרוטאינמיה או לטיפול מקביל באנטיביוטיקות אמינוגליקוזידיות, בחומצה אתקרינית או בתרופות אוטוטוקסיות אחרות. אם הרופא בוחר בטיפול פרנטרלי במינון גבוה, מומלץ לבצע עירווי תוך ורידי מבוקר (במבוגרים, נעשה שימוש בקצב עירווי שאינו עולה על 4 מ"ג פורוסמיד לדקה). (ראה **אמצעי זהירות: תגובות בין תרופתיות**).

### **אמצעי זהירות**

#### **אמצעי זהירות כלליים**

דיורזיס מופרז עלול לגרום להתייבשות ולירידה בנפח הדם, המלווה בקריסת מחזור הדם, ייתכן עם פקת ותסחיף כלי דם, במיוחד בחולים קשישים. כמו בכל תרופה משתנת יעילה, ייתכן אובדן חמור של אלקטרוליטים מהגוף במהלך הטיפול בפורוסמיד, במיוחד בחולים מוגבלים בתזונה דלת מלח, הנוטלים מינונים גבוהים. תיתכן התפתחות של היפוקלמיה במהלך טיפול בפורוסמיד, במיוחד בעקבות דיורזיס מהיר או צריכה פומית לא מספקת של אלקטרוליטים, במקרי שחמת הכבד או במהלך טיפול מקביל בקורטיקוסטרואידים, ACTH, ליקריץ בכמויות גדולות או שימוש ממושך במשלשלים. טיפול בדיגיטליס עלול להגביר את ההשפעות המטבוליות של היפוקלמיה, במיוחד את ההשפעות על שריר הלב.

יש לנטר כל חולה המטופל בפורוסמיד, להופעת סימנים או תסמינים אלו של חוסר איזון בנוזלים או באלקטרוליטים (היפונתרמיה, אלקלוזיס היפוכלורמי, היפוקלמיה, היפומגנזמיה, או היפוקלצמיה): יובש בפה, צימאון, חולשה, תשישות, עייפות, עצבנות, כאבי שרירים או התכווצויות שרירים, עייפות שרירים, תת-

לחץ דם, מיעוט שתן, טכיקרדיה, הפרעות בקצב הלב או הפרעות במערכת העיכול, כגון: בחילות והקאות. נצפו רמות מוגברות של גלוקוז בדם ושינויים בתוצאות של בדיקת העמסת סוכר (עם חריגות ברמת הסוכר בצום וברמת הסוכר שעתיים לאחר ארוחה), ולעתים נדירות דווחה התפתחות של מחלת הסוכרת. בחולים הסובלים מתסמינים חמורים של אצירת שתן (בשל הפרעות הקשורות לריקון שלפוחית השתן, היפרפלזיה של הערמונית או היצרות השופכה), מתן פורוסמיד עלול לגרום לאצירת שתן חריפה כתוצאה מייצור מוגבר ואצירה מוגברת של שתן. לפיכך, חולים אלו זקוקים לניטור קפדני, במיוחד במהלך השלבים ההתחלתיים של הטיפול.

בחולים הנמצאים בסיכון גבוה לנפרופתיה כלייתית כתוצאה ממתן חומר ניגודי, הטיפול בפורוסמיד עלול להוביל להידרדרות בתפקוד הכלייתי לאחר קבלת חומרי ניגוד בשכיחות גבוהה יותר, בהשוואה לחולים בסיכון גבוה שקיבלו עירווי נוזלים בלבד לפני קבלת חומרי הניגוד.

בחולים הסובלים מהיפופרוטאינמיה (למשל, הקשורה לתסמונת נפרוטית) תיתכן החלשה של ההשפעה של פורוסמיד והגברה של האוטוטוקסיות שלו.

תיתכן היפראוריצימיה א-תסמינית ולעתים רחוקות התפתחות שיגדון.

חולים הסובלים מאלרגיה לסולפונאמידים עלולים לסבול גם מאלרגיה לפורוסמיד. קיימת אפשרות להחמרה של זאבת אדמנתית מערכתית או להפעלתה.

כמו עבור תרופות רבות אחרות, יש לנטר את החולים בתדירות קבועה להתפתחות אפשרית של ליקויים במערכת הדם, נזק לכבד או לכליות או תגובות אחרות ייחודיות לחולה.

#### **מידע לחולים**

יש ליידע חולים המטופלים בפורוסמיד שהם עלולים לחוות תסמינים הנובעים מאיבוד משמעותי של נוזלים ו/או של אלקטרוליטים מהגוף. ברוב המקרים, אפשר להתגבר על תת-לחץ הדם בעמידה, המתפתח לעתים, על ידי קימה אטית. ייתכן צורך בתוספי אשלגן ו/או בשינוי תזונה כדי למנוע היפוקלמיה או לשלוט בה.

יש ליידע חולים הסובלים ממחלת הסוכרת, כי פורוסמיד עלול להעלות את רמת הגלוקוז בדם, ועל ידי כך להשפיע על תוצאות בדיקת גלוקוז בשתן. תיתכן רגישות מוגברת של העור להשפעות אור השמש בחלק מהחולים הנוטלים פורוסמיד.

על חולים הסובלים מיתר לחץ דם להימנע מתרופות העלולות להגביר את לחץ הדם, כולל מוצרים לדיכוי התיאבון ולהקלה על תסמיני הצטננות הנמכרים ללא מרשם.

#### **בדיקות מעבדה**

יש לבצע בדיקות תכופות של: רמת האלקטרוליטים בסרום (במיוחד אשלגן),  $CO_2$ , קריאטינין ו-BUN במהלך החודשים הראשונים של הטיפול בפורוסמיד, ובתדירות קבועה לאחר מכן. קביעת רמת האלקטרוליטים בסרום ובשתן חשובה במיוחד במקרים שבהם החולה סובל מהקאות מרובות או מטופל בנוזלים במתן פרנטרלי. יש לתקן כל חריגה או להפסיק זמנית את מתן התרופה. גם תרופות אחרות עלולות להשפיע על רמת האלקטרוליטים בסרום.

ייתכנו עליות הפיכות ברמת BUN הקשורות להתייבשות, מהן יש להימנע, במיוחד בחולים הסובלים מאי ספיקת כליות.

יש לבדוק את רמות הגלוקוז בדם ובשתן בתדירות קבועה בחולי סוכרת המטופלים בפורוסמיד, גם במקרים של חולים שבהם קיים חשד לסוכרת סמויה.

פורוסמיד עלול להוריד את רמות המגנזיום והסידן בסרום (לעתים נדירות דווחו מקרים של התכווצות עצמונית של שרירים – tetany). בהתאם לכך, יש לבדוק את רמות האלקטרוליטים הללו בסרום בתדירות קבועה.

פורוסמיד עלול לגרום להסתיידות הכליה (nephrocalcinosis) או לאבנים בכליות (nephrolithiasis) בפגים. לכן, יש לנטר את תפקודי הכליות ולבצע אולטרסאונד כליות (ראה **אמצעי זהירות: שימוש בילדים**).

### תגובות בין תרופתיות

פורוסמיד עלול להגדיל את הפוטנציאל האוטוטוקסי של אנטיביוטיקות אמינוגליקוזידיות, במיוחד לנוכח תפקוד כלייתי לקוי. יש להימנע מצירוף זה, למעט במצבים של סכנת חיים.

אין ליטול פורוסמיד במקביל לשימוש בחומצה אתקרינית, עקב הסיכון לאוטוטוקסיות. חולים המטופלים במינונים גבוהים של סליציטים, במקביל לטיפול בפורוסמיד, כמו במחלה ראומטית, עלולים לסבול מרעילות סליצילט במינונים נמוכים יותר, בשל אתרי ההפרשה התחרותיים בכליות.

קיים סיכון להשפעות אוטוטוקסיות אם ציספלטין ופורוסמיד ניתנים במקביל. נוסף על כך, תיתכן הגברה של הרעילות הכלייתית של תרופות נפרוטוקסיות כגון ציספלטין, אם פורוסמיד אינו ניתן במינונים נמוכים יותר לצד מאזן נוזלים חיובי, כאשר נעשה בו שימוש להשתנה מאולצת לאחר טיפול בציספלטין.

פורוסמיד נוטה להפחית את אפקט מרפה שרירי השלד של טובוקוררין, ועלול להגביר את פעולת סוקסינילכולין.

באופן כללי, אין לתת ליתיום יחד עם תרופות משתנות, שכן תרופות אלו מפחיתות את הפינוי הכלייתי של ליתיום ומגבירות את הסיכון לרעילות ליתיום.

שילוב של פורוסמיד עם מעכבי האנזים המהפך אנגייוטנסין (angiotensin converting enzyme inhibitors) או עם חוסמי רצפטור לאנגיוטנסין II (angiotensin II receptor blockers) עלול להוביל לתת-לחץ דם חמור ולהחמרה בתפקוד הכלייתי, לרבות אי ספיקת כליות. ייתכן שתידרש הפסקה של הטיפול בפורוסמיד, במעכבי האנזים המהפך אנגייוטנסין או בחוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין I, או הפחתה של המינון שלהם.

הגברת ההשפעה מתרחשת במקרה של חוסמי גנגליון או של חוסמי אדרנרגים פריפריים. פורוסמיד עלול להפחית את התגובתיות של כלי דם עורקים לנוראפינפרין. עם זאת, אפשר עדיין להשתמש בנוראפינפרין בצורה יעילה.

מתן ברזמני של סוקרלפט ושל פורוסמיד עלול להפחית את ההשפעה הנטרירורטית ואת ההשפעה נוגדת יתר לחץ הדם של פורוסמיד. יש לנטר בקפידה חולים המטופלים בשתי התרופות, כדי לקבוע אם מושגת ההשפעה המשתנת ו/או נוגדת יתר לחץ הדם הרצויה של פורוסמיד. יש להפריד בין נטילת פורוסמיד לנטילת סוקרלפט במרווח זמן של שעתיים לפחות.

במקרים אחדים, מתן תוך ורידי של פורוסמיד תוך 24 שעות ממועד נטילת כלוראל הידראט עלול להוביל להסמקה, להתקפי הזעה, לעצבנות, לבחילות, לעלייה בלחץ הדם ולטכיקרדיה. על כן, השימוש במקביל בפורוסמיד ובכלוראל הידראט אינו מומלץ.

פניטואין מפריע בצורה ישירה לפעולה הכלייתית של פורוסמיד. יש ראיות לכך שטיפול בפניטואין מוביל לירידה בספיגה של פורוסמיד במעי, וכתוצאה מכך, לריכוזי שיא נמוכים יותר של פורוסמיד בסרום.

מתוטרקסאט ותרופות נוספות אשר, בדומה לפורוסמיד, עוברות הפרשה משמעותית באבוביות הכליה, עלולים להקטין את ההשפעה של פורוסמיד. לעומת זאת, פורוסמיד עלול להקטין את הפינוי הכלייתי של

תרופות אחרות העוברות הפרשה דרך האבוביות. טיפול במינן גבוה, הן בפורוסמיד והן בתרופות אחרות אלו, עלול להוביל לרמות מוגברות של תרופות אלו בסרום, ועלול להגביר את הרעילות שלהן וכן את הרעילות של פורוסמיד.

פורוסמיד עלול להגביר את הסיכון לרעילות כליתית המושרה על ידי צפלוספורין, אפילו במקרה של ליקוי קל או חולף בתפקוד הכליות.

שימוש מקביל בציקלוספורין ובפורוסמיד נקשר בסיכון מוגבר לדלקת מפרקים שגדונית (gouty arthritis) משנית להיפר-אוריצימיה, הנגרמת על ידי פורוסמיד, והפרשה מופחתת של אוראט, המושרית על ידי ציקלוספורין.

מחקר אחד שנערך בשישה נבדקים הראה כי שילוב פורוסמיד וחומצה אצטילסליצילית הפחית באופן זמני את הפינוי של קריאטנין בחולים הסובלים מאי ספיקה כליתית כרונית. יש דיווחי מקרה על חולים שפיתחו רמות מוגברות של BUN, ושל קריאטנין ואשלגן בסרום, לצד עלייה במשקל בעקבות השימוש בפורוסמיד יחד עם תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs).

דיווחים בספרות מצביעים על כך שמתן משולב עם אינדומתאצין עלול להפחית את ההשפעה הנטריוורטית ואת ההשפעה נוגדת יתר לחץ הדם של פורוסמיד, על ידי עיכוב הסינתזה של פרסטגלנדינים. כמו כן, אינדומתאצין עלול להשפיע על רמות רנין בפלסמה, על הפרשת אלדוסטרון ועל הערכת פרופיל רנין. יש לנטר בקפידה חולים המטופלים באינדומתאצין וגם בפורוסמיד, כדי לקבוע אם מושגת ההשפעה המשתנת ו/או נוגדת יתר לחץ הדם הרצויה של פורוסמיד.

#### **קרצינוגניות, מוטגניות ופגיעה בפוריות**

הפעילות הקרצינוגנית של פורוסמיד נבדקה על ידי מתן פומי של התרופה לזן אחד של עכברים ולזן אחד של חולדות. שכיחות מעט מוגברת, מובהקת, של קרצינומות בבלוטות החלב אירעה בעכברים במינן פי 17.5 מהמינן המרבי באדם, שהוא 600 מ"ג. אירעו עליות שוליות בגידולים לא שכיחים בחולדות ממין זכר במינן של 15 מ"ג לק"ג (מעט גבוה יותר מהמינן המרבי באדם) אך לא במינן של 30 מ"ג לק"ג.

פורוסמיד נמצא חסר כל פעילות מוטגנית בזנים שונים של סלמונלה טיפומוריום, כאשר נבדק בנוכחות או בהיעדר מערכת הפעלה מטבולית *in vitro*, וחיובי באופן לא מובהק למוטציות גנטיות בתאי לימפומה ממקור עכבר בנוכחות rat liver S9 במינן הגבוה ביותר שנבדק. פורוסמיד לא השרה העברה של חומר גנטי בין כרומטידים זהים (sister chromatid exchange) בתאים אנושיים *in vitro*; אך התקבלו תוצאות סותרות במחקרים אחרים בנושא סטיות כרומוזומליות בתאים אנושיים *in vitro*. בתאי אוגר סיני, פורוסמיד השרה נזק כרומוזומלי, אך היה חיובי באופן לא מובהק להעברה של חומר גנטי בין כרומטידים זהים. מחקרים בעכברים שבחנו את ההשראה של סטיות כרומוזומליות על ידי פורוסמיד לא היו חד-משמעיים. שתן של חולדות שטופלו בתרופה זו לא השרה המרה גנטית (gene conversion) בשמר האפיה (*Saccharomyces cerevisiae*).

פורוסמיד לא גרם לכל פגיעה בפוריות בחולדות ממין זכר או ממין נקבה במינן של 100 מ"ג לק"ג ליום (המינן המרבי היעיל בעל השפעה משתנת בחולדות, ופי 8 מהמינן המרבי באדם, שהוא 600 מ"ג ליום).

**היריון**

**קטגוריית היריון C:** מחקרים בארנבות הראו כי פורוסמיד גורם למוות אימהי לא מוסבר ולהפלות במינון של פי 2, 4 ו-8 מהמינון המרבי המומלץ באדם. אין מחקרים נאותים ומבוקרים היטב בנשים הרות. יש להשתמש בפורוסמיד בזמן היריון רק אם התועלת הפוטנציאלית מצדיקה את הסיכון הפוטנציאלי לעובר. טיפול במהלך היריון מחייב מעקב אחר גדילת העובר, עקב הפוטנציאל למשקלי לידה גבוהים יותר. ההשפעות של פורוסמיד על התפתחות עוברית ועל נקבות הרות נחקרו בעכברים, בחולדות ובארנבות. פורוסמיד גרם למוות לא מוסבר של ארנבות הרות ולהפלות לא מוסברות במינון הנמוך ביותר של 25 מ"ג לק"ג (מינון גבוה פי שניים מהמינון המרבי המומלץ באדם, שהוא 600 מ"ג ליום). במחקר אחר, מינון של 50 מ"ג לק"ג (ארבע פעמים המינון המרבי המומלץ באדם, שהוא 600 מ"ג ליום) גרם גם הוא למקרי מוות אימהיים ולהפלות, כאשר ניתן לארנבות בימים 12 עד 17 להיריון. במחקר שלישי, אף אחת מהארנבות ההרות לא שרדה מינון של 100 מ"ג לק"ג. נתוני המחקרים לעיל מצביעים על מוות עוברי העלול להקדים את המוות האימהי.

התוצאות של מחקר בעכברים ושל מחקר אחד מתוך שלושת המחקרים בארנבות הראו שכיחות מוגברת ודרגת חומרה גבוהה יותר של הידרונפרוזיס (התנפחות של אגן הכליה ובמקרים מסוימים, של השופכנים) בעוברים של נקבות הרות שטופלו, בהשוואה לשכיחות בעוברים מקבוצת הביקורת.

#### **אימהות מניקות**

יש לנקוט זהירות במתן פורוסמיד לאם מניקה, מאחר שהתרופה חודרת לחלב האם. פורוסמיד עלול לעכב את ייצור החלב.

#### **שימוש בילדים**

פורוסמיד עלול לגרום להסתיידות הכליה (nephrocalcinosis) או לאבנים בכליות (nephrolithiasis) בפגים. הסתיידות הכליה ואבנים בכליות נצפו גם בילדים מתחת לגיל 4, ללא היסטוריה של פגות, שקיבלו טיפול כרוני בפורוסמיד. יש לנטר את תפקוד הכליות ולשקול ביצוע של אולטרסאונד כליות בילדים המטופלים בפורוסמיד.

אם פורוסמיד ניתן לפגים במהלך השבועות הראשונים לחיים, הוא עלול להגביר את הסיכון למצב מתמשך של צינור עורקי פתוח (patent ductus arteriosus).

#### **שימוש בקשישים**

מחקרים קליניים מבוקרים בפורוסמיד לא כללו אחוזים מספיק גבוהים של נבדקים בגילאי 65 ומעלה, המאפשר לקבוע אם נבדקים אלו מגיבים בצורה שונה, בהשוואה לנבדקים צעירים. ניסיון קליני מדווח אחר לא זיהה שינויים בתגובות של חולים קשישים לעומת צעירים. באופן כללי, יש לנקוט משנה זהירות בקביעת המינון עבור חולים קשישים, ובאופן כללי, יש להתחיל בקצה הנמוך של טווח המינונים, בהתחשב בשכיחות הגבוהה יותר של ליקויים בתפקוד הכבד, הכליות או הלב ושל מחלות נלוות, ובשימוש בתרופות נוספות במקביל בקרב חולים אלו.

ידוע כי עיקר הפינוי של תרופה זו הוא דרך הכליה, וכי הסיכון לתגובות רעילות לתרופה זו עלול להיות מוגבר בחולים הסובלים מליקוי בתפקוד הכליות. מאחר שקשישים נוטים יותר לסבול מירידה בתפקוד הכליות, יש לנקוט משנה זהירות בקביעת המינון, וייתכן שניטור התפקוד הכלייתי יהיה מועיל. (ראה **אמצעי זהירות:** **אמצעי זהירות כלליים** וכן **מינון ומתן**).

## תופעות לוואי

תופעות הלוואי מסווגות להלן לפי מערכת איברים, ורשומות בסדר של דרגת חומרה יורדת.

### תגובות מערכת העיכול

1. אנצפלופתיה כבדית בחולים הסובלים מאי ספיקה הפטוצלולרית
2. דלקת לבלב
3. צהבת (צהבת על רקע עימדון מרה תוך כבדי)
4. אנזימי כבד מוגברים
5. אנורקסיה
6. גירוי בפה והפרעות בקיבה
7. התכווצויות
8. שלשול
9. עצירות
10. בחילה
11. הקאות

### תגובות מערכתיות של רגישות יתר

1. תגובות אנפילקטיות או אנפילקטואידיות חמורות (למשל עם הלם)
2. וסקוליטיס מערכתי
3. נפריטיס אינטרסטיציאלית
4. אנגיטיס נמקי

### תגובות מערכת העצבים המרכזית

1. טינטון ואובדן שמיעה
2. פרסתזיות
3. ורטיגו
4. סחרחורת
5. כאב ראש
6. ראייה מטושטשת
7. ראייה בצבע צהוב (xanthopsia)

### תגובות המטולוגיות

1. אנמיה אפלסטית
2. תרומבוציטופניה
3. אגרנולוציטוזיס
4. אנמיה המוליטית
5. לויקופניה
6. אנמיה
7. אואזינופיליה

### תגובות דרמטולוגיות של רגישות יתר



1. פריחה עם קילוף העור (exfoliative dermatitis)
2. בולוס פמפיגואיד
3. אריתמה מולטיפורמה
4. ארגמנת
5. רגישות לאור
6. סרפדת
7. פריחה
8. גרד
9. תסמונת סטיבנס ג'ונסון
10. נמק אפידרמי רעלני

#### תגובת קרדיוסקולריות

1. ייתכן תתלחץ דם בעמידה (orthostatic hypotension), העלול להחמיר בעקבות שימוש באלכוהול, בברביטוראטים או בסמים.
2. עלייה ברמות הכולסטרול והטריגליצרידים בסרום.

#### תגובות אחרות

1. היפרגליקמיה
2. גליקוזוריה
3. היפראוריצמיה
4. התכווצות שרירים
5. חולשה
6. עצבנות
7. עוויתות של שלפוחית השתן
8. תרומבופלביטיס
9. חום

במקרה של תופעות לוואי מתונות או חמורות, יש להפחית את המינון של פורוסמיד או להפסיק את השימוש בו.

#### מינון יתר

הסימנים והתסמינים העיקריים של מינון יתר של פורוסמיד כוללים התייבשות, ירידה בנפח הדם, תתלחץ דם, חוסר איזון אלקטרוליטים, היפוקלמיה ואלקלוזיס היפוכלורמי, אשר נובעים מהפעילות המשתנת שלו. הרעילות החריפה של פורוסמיד נקבעה בעכברים, בחולדות ובכלבים. בשלושתם, המינון הסמי-לתלי ( $LD_{50}$ ) הפומי היה מעל 1,000 מ"ג לק"ג משקל גוף, בעוד המינון הסמי-לתלי התוך ורידי היה בין 300 ל-680 מ"ג לק"ג. הרעילות התוך קיבתית החריפה בוולדות חולדה היא פי 7 עד 10 מהרעילות התוך קיבתית החריפה בחולדות בוגרות.

הריכוז של פורוסמיד בנוזלים ביולוגיים הקשור ברעילות או במוות אינו ידוע.

הטיפול במינון יתר הוא טיפול תומך, וכולל השלמת החוסרים בנוזלים ובאלקטרוליטים. יש לקבוע את רמות האלקטרוליטים בסרום, את רמת הפחמן הדו-חמצני ואת לחץ הדם בתדירות גבוהה. יש לוודא ניקוז נאות בחולים הסובלים מחסימה במוצא שלפוחית השתן (למשל, חולים הסובלים מהיפרטרופיה של הערמונית). המודיאליזה אינה מאיצה את הפינוי של פורוסמיד.

## מינון ומתן

### בצקת

יש להתאים את הטיפול באופן אישי על פי תגובת החולה, כדי להשיג את התגובה התרפויטית המרבית ולקבוע את המינון המינימלי הנדרש כדי לשמר תגובה זו.

**מבוגרים:** המינון ההתחלתי של פורוסמיד הוא לרוב 20 עד 80 מ"ג, הניתנים במנה אחת. במרבית המקרים, נטילת המנה מובילה במהירות לדיורזיס. במידת הצורך, אפשר ליטול שוב את אותו מינון לאחר 6 עד 8 שעות או להעלות את המינון. אפשר להעלות את המינון ב-20 או ב-40 מ"ג, ולתת מנה נוספת לא לפני שעברו 6 עד 8 שעות מהמנה האחרונה, עד להשגת האפקט המשתן הרצוי. לאחר מכן, על המינון הנקבע אישית להינתן פעם או פעמיים ביום (למשל, בשעה 8:00 בבוקר ובשעה 14:00 אחר הצהריים). אפשר לטטר בזהירות את המינון של פורוסמיד עד ל-600 מ"ג ליום, בחולים הסובלים ממצבי בצקת חמורים מבחינה קלינית. אפשר לגרום לשיפור במצב הבצקת בצורה היעילה והבטוחה ביותר, על ידי מתן פורוסמיד במשך יומיים עד 4 ימים עוקבים בכל שבוע.

כאשר ניתנים מינונים העולים על 80 מ"ג ליום לתקופות ממושכות, מומלץ במיוחד לערוך תצפית קלינית וניטור מעבדתי קפדניים. (ראה **אמצעי זהירות: בדיקות מעבדה**).

**חולים קשישים:** באופן כללי, יש לנקוט משנה זהירות בקביעת המינון לחולים קשישים, ובדרך כלל, יש להתחיל בקצה הנמוך של טווח המינונים (ראה **אמצעי זהירות: שימוש בקשישים**).

**חולים פדיאטריים:** המינון ההתחלתי של פורוסמיד בחולים פדיאטריים במתן פומי הוא לרוב 2 מ"ג לק"ג משקל גוף, הניתנים במנה אחת. אם התגובה הדיורטית אינה מספקת לאחר המנה הראשונית, אפשר להעלות את המינון ב-1 עד 2 מ"ג לק"ג, לא לפני שעברו 6 עד 8 שעות מהמנה האחרונה. מינונים העולים על 6 מ"ג לק"ג משקל גוף אינם מומלצים. לטיפול אחזקה בחולים פדיאטריים, יש להתאים את המינון לרמה האפקטיבית המינימלית.

### יתר לחץ דם

יש להתאים את הטיפול באופן אישי על פי תגובת החולה, כדי להשיג את התגובה התרפויטית המרבית ולקבוע את המינון המינימלי הנדרש כדי לשמר תגובה זו.

**מבוגרים:** המינון ההתחלתי של פורוסמיד לטיפול ביתר לחץ דם הוא לרוב 80 מ"ג, המחולקים בדרך כלל לשתי מנות יומיות של 40 מ"ג. לאחר מכן, יש להתאים את המינון על פי התגובה. אם התגובה אינה משביעת רצון, יש לתת תרופות נוגדות יתר לחץ דם נוספות.

במקרים של שימוש בפורוסמיד יחד עם תרופות נוגדות יתר לחץ דם נוספות, יש לנטר בקפידה כל שינוי בלחץ הדם, במיוחד בתחילת הטיפול. כדי למנוע ירידה מוגזמת בלחץ הדם, יש להפחית את מינון התכשירים האחרים בשיעור של לפחות 50 אחוזים בעת הוספת פורוסמיד למשטר הטיפולי. כיוון שלחץ הדם יורד בהשפעתו המגבירה

פעילות של פורוסמיד, ייתכן צורך בהפחתה נוספת במינון, ואף בהפסקת הטיפול בהתרופות האחרות נוגדות יתר לחץ הדם.

**מטופלים קשישים:** באופן כללי, יש לנקוט משנה זהירות בקביעת המינון לחולים קשישים, ובדרך כלל, יש להתחיל בקצה הנמוך של טווח המינונים (ראה **אמצעי זהירות: שימוש בקשישים**).

### **צורת שיווק**

יש להגן מפני לחות.  
**יש להגן מפני אור.**

**פורוסמיד תמיסה פומית USP**

**10 מ"ג לכל מ"ל תמיסה פומית**

**(בטעם תפוז, בצבע כתום)**

NDC 0054-3294-46 : בקבוק המכיל 60 מ"ל.

NDC 0054-3294-50 : בקבוק המכיל 120 מ"ל.

**אחסון וניפוק:**

יש לאחסן בטמפרטורה של  $25^{\circ}\text{C}$  ( $77^{\circ}\text{F}$ ); אפשר להוציא את התרופה לזמנים קצרים לטמפרטורות של 15-30 מעלות צלזיוס ( $59^{\circ}\text{F}$ -  $86^{\circ}\text{F}$ ) [ראה טמפרטורת חדר מבוקרת כפי שמוגדר ב-USP].

**יש להגן מפני אור.**

**הערה: יש להשליך את הבקבוק 90 יום ממועד פתיחתו.**

[לוגו: מעבדות רוקסאן]

**שם היבואן: נובולוג, רחוב המעיין 55, אזור תעשייה מודיעין, ישראל**