

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furosemid Kabi 20 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 20 mg furosemidu, což odpovídá 10 mg furosemidu v 1 ml.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,7 mg sodíku v ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Edém a/nebo ascites vyvolaný onemocněním srdce nebo jater
- Edém vyvolaný onemocněním ledvin (v případě nefrotického syndromu je nutná léčba základního onemocnění)
- Plicní edém (např. při akutním srdečním selhání)
- Hypertenzní krize (kromě dalších terapeutických opatření)

Parenterální podání furosemidu je indikováno v případech, kdy je třeba dosáhnout okamžité a účinné diurézy nebo když perorální podání není možné nebo není účinné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Vždy je nutno užít nejnižší dávku, se kterou je možné dosáhnout požadovaného účinku.

Doba trvání léčby musí být stanovena lékařem a musí odpovídat typu a závažnosti onemocnění.

Parenterální podání furosemidu je indikováno v případech, kdy perorální podání není možné nebo není účinné (například přisížené střevní absorpci) nebo jestliže je požadován rychlý účinek. Jakmile to bude možné, doporučuje se přejít z parenterálního podání na perorální podání.

K dosažení optimální účinnosti a k potlačení kontraregulačních mechanismů se obvykle upřednostňuje podání furosemidu kontinuální infuzí oproti podání opakovanými bolusovými injekcemi.

Jestliže pro následnou léčbu po jedné nebo více akutních bolusových dávkách není vhodné podání furosemidu kontinuální infuzí, upřednostňuje se následný režim s nízkými dávkami podávanými v krátkých časových intervalech (přibližně 4 hodiny) oproti režimu s vysokými bolusovými dávkami podávanými v dlouhých časových intervalech.

Intravenózní podání furosemidu musí být pomalé; nesmí se překročit rychlost 4 mg/min a furosemid nesmí být nikdy podán stejnou injekční stříkačkou s jinými léčivými přípravky.

Intramuskulární podání musí být omezeno pouze na výjimečné případy, kdy ani perorální, ani intravenózní podání není možné. Upozorňujeme, že intramuskulární podání není vhodné k léčbě akutních stavů, jako je plicní edém.

Pokud lékař neurčí jinak, je doporučená počáteční dávka pro dospělé a dospívající starší 15 let 20 až 40 mg (1 až 2 ampulky) *intravenózně (nebo ve výjimečných případech intramuskulárně)*; maximální dávka se liší v závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu. Jestliže jsou potřeba vyšší dávky, musí být zvyšovány v přírůstcích po 20 mg a nesmí být podávány častěji než každé dvě hodiny.

Maximální doporučená denní dávka u dospělých je 1500 mg furosemidu.

Úbytek tělesné hmotnosti způsobený zvýšenou diurézou nesmí přesáhnout 1 kg/den.

Pediatrická populace

Děti a dospívající (do věku 18 let):

Intravenózní podání furosemidu dětem a dospívajícím mladším 15 let se doporučuje pouze ve výjimečných případech.

Dávkování se upravuje podle tělesné hmotnosti, přičemž doporučená denní dávka se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti až do maximální celkové denní dávky 20 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (*sérový kreatinin > 5 mg/dl*) nesmí rychlost infuze překročit 2,5 mg/min.

Starší pacienti:

Doporučuje se stejné dávkování jako u dospělých. Eliminace furosemidu u starších pacientů je však obecně mnohem pomalejší. Doporučená počáteční dávka je 20 mg/den. Tato dávka se postupně zvyšuje až do dosažení požadované odpovědi.

Speciální doporučení pro dávkování

Pro dospělé se dávka stanovuje následovně:

Edém spojený s chronickým a akutním městnavým srdečním selháním

Doporučená počáteční dávka je 20 až 40 mg denně. Tato dávka se může v případě potřeby upravit podle odpovědi pacienta na léčbu. Dávka má být podána ve dvou nebo třech jednotlivých dávkách za den při chronickém městnavém srdečním selhání a jako bolus při akutním městnavém srdečním selhání.

Edém spojený s renálním onemocněním

Doporučená počáteční dávka je 20 až 40 mg za den. Tuto dávku je možno v případě potřeby upravit podle odpovědi pacienta na léčbu. Celková denní dávka může být podána najednou nebo v rámci několika dílčích dávek během dne.

Jestliže to nevede k optimálnímu zvýšení vylučování tekutin, musí být furosemid podáván kontinuální intravenózní infuzí s počáteční rychlostí 50 až 100 mg za hodinu.

Před zahájením podávání furosemidu musí být upravena hypovolemie, hypotenze a porucha acidobazické a elektrolytové rovnováhy.

U dialýzovaných pacientů se udržovací dávka obvykle pohybuje v rozmezí 250 mg až 1500 mg za den.

U pacientů s nefrotickým syndromem musí být dávkování stanoveno s opatrností, vzhledem k riziku vyššího výskytu nežádoucích účinků.

Hypertenzní krize (kromě jiných terapeutických opatření)

Doporučená počáteční dávka při hypertenzní krizi je 20 mg až 40 mg podaných jako bolus intravenózní injekcí. Tato dávka může být v případě potřeby upravena podle odpovědi pacienta na léčbu.

Edém spojený s onemocněním jater

Jestliže je intravenózní léčba naprosto nezbytná, musí se počáteční dávka pohybovat v rozmezí 20 mg až 40 mg. Tuto dávku je možno v případě potřeby upravit podle odpovědi pacienta na léčbu. Celková denní dávka může být podána najednou nebo v rámci několika dávek.

Furosemid může být použit v kombinaci s antagonisty aldosteronu v případech, kdy tyto látky nejsou v rámci monoterapie dostačující. Aby se zamezilo komplikacím, jako je ortostatická intolerance nebo porucha acidobazické a elektrolytové rovnováhy nebo jaterní encefalopatie, musí být dávka pečlivě upravena tak, aby bylo dosaženo pozvolného vylučování tekutin. Tato dávka může u dospělých způsobit denní ztrátu tělesné hmotnosti přibližně 0,5 kg.

Plicní edém (např. při akutním srdečním selhání)

Počáteční podaná dávka je 40 mg furosemidu intravenózně. Jestliže to zdravotní stav pacienta vyžaduje, podá se za 30-60 minut dalších 20 až 40 mg furosemidu.

Furosemid je nutno užít spolu s dalšími terapeutickými opatřeními.

Způsob podání

Intramuskulární nebo intravenózní podání.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Hypersenzitivita na sulfonamidy (např. na deriváty sulfonylmočoviny nebo na sulfonamidová antibiotika),
- Renální selhání s oligoanurií neodpovídající na léčbu furosemidem,
- Renální selhání jakožto následek otravy nefrotoxickými nebo hepatotoxickými látkami,
- Komatózní nebo v prekomatózní stav spojený s jaterní encefalopatií,
- Těžká hypokalemie (viz bod 4.8),
- Těžká hyponatremie,
- Hypovolemie a s nebo bez hypotenze,
- Dehydratace,
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pečlivé sledování je vyžadováno v následujících případech:

- Pacienti s částečnou obstrukcí odtoku moči (např. pacienti s hypertrofií prostaty). Je nutno zajistit produkci moči.
- Pacienti s hypotenzí nebo zvýšeným rizikem výrazného poklesu krevního tlaku (pacienti se stenózou koronární arterie nebo cerebrální arterie).
- Pacienti s manifestním nebo latentním diabetes mellitus nebo kolísavou glykemií (je nutné pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi).
- Pacienti se dnou nebo hyperurikemií (je nutné pravidelné sledovat hladinu kyseliny močové v séru)
- Pacienti s jaterním onemocněním nebo hepatorenálním syndromem (porucha funkce ledvin spojená s těžkým onemocněním jater).
- Hypoproteinemie (spojená s nefrotickým syndromem, účinek furosemidu může být snížen a může být zvýšena jeho ototoxicita).
- Současné podání se solemi lithia (je nutné sledování lithemie, viz bod 4.5)

- Akutní porfyrie (použití diuretik při akutní porfyrii není považováno za bezpečné a je třeba zvláštní opatrnosti)
- Nedonošení kojenci (možný rozvoj nefrokalcinózy/nefrolitiázy; je nutné sledovat funkci ledvin a provést ultrasonografii ledvin). U nedonošených kojenců se syndromem respirační tísně může diuretická léčba furosemidem během prvních týdnů života zvýšit riziko přetrvávání ductus arteriosus Botalli (tj. Botallový dučeje)
- Nesteroidní antirevmatika (tj. NSAID) mohou působit antagonisticky vůči diuretickému účinku furosemidu a jiných diuretik. Použití NSAID s diuretiky může zvýšit riziko nefrotoxicity.

Vyžaduje se opatrná titrace dávky.

- Změny elektrolytů (např. hypokalemie, hyponatremie)
- Změny v bilanci tekutin, dehydratace, snížení objemu krve s oběhovým kolapsem a rizikem trombózy a embolie, zejména u starších pacientů při nadměrném použití přípravku
- Ototoxicita (podá-li se rychleji než 4 mg/ml) – současné podání dalších ototoxických látek může toto riziko zvýšit (viz bod 4.5)
- Podávání vysokých dávek
- Podávání při progresivním a závažném renálním onemocnění
- Podání se sorbitolem. Současné podání obou těchto látek může vést ke zvýšené dehydrataci (sorbitol může způsobit další ztrátu tekutin navozením průjmu).
- Podávání u pacientů se systémovým lupus erythematoses, kvůli možnosti exacerbace nebo aktivace SLE
- Léčba prodlužující QT interval

Zvláštní opatrnost a/nebo snížení nutné dávky

Symptomatická hypotenze vede k závratí, mdlobě nebo ztrátě vědomí a může se objevit u pacientů léčených furosemidem, a to zejména u starších pacientů, nebo u pacientů kteří užívají další léky, které mohou způsobit pokles krevního tlaku a u pacientů majících další onemocnění, které jsou rizikem pro hypotenzi.

Obecně se během léčby furosemidem doporučuje pravidelně sledovat hladinu sodíku, draslíku a kreatininu v séru; zvláště pozorné sledování je vyžadováno u pacientů s vysokým rizikem rozvoje poruchy elektrolytové rovnováhy, nebo v případě významné další ztráty tekutin (např. z důvodu zvracení nebo průjmu).

Hypovolemie nebo dehydratace stejně jako jiné významné poruchy elektrolytové nebo acidobazické rovnováhy musí být upraveny.

Fotosenzitivita

Případy fotosenzitivních reakcí byly hlášeny v souvislosti s thiazidovými diuretiky (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby vyskytne fotosenzitivní reakce, doporučuje se léčbu ukončit. Jestliže je opětovné podání thiazidu považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponované oblasti těla před sluncem nebo umělým UVA zářením.

Sportovci

Je třeba sportovce upozornit, že tento přípravek používaný k nucené diuréze obsahuje látku, která může způsobit pozitivní dopingový test.

Souběžné použití s risperidonem

V placebem kontrolovaných studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byl pozorován vyšší výskyt úmrtnosti u pacientů léčených kombinací furosemidu a risperidonu (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75–97 let) v porovnání s pacienty léčenými samotným risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70–96 let) nebo samotným furosemidem (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67–90 let). Souběžné použití risperidonu s jinými diuretiky (zejména s thiazidovými diuretiky použitými v nízkých dávkách) nebylo spojeno s obdobnými nálezy.

Nebyl identifikován žádný patofyziologický mechanismus, který by vysvětloval tyto nálezy, ani nebyl pozorován žádný konzistentní vzorec příčin úmrtí. Nicméně je třeba opatrnosti a zvážení rizik a přínosů této kombinace nebo současného podání s jinými silnými diuretiky předtím, než se rozhodne o podání

risperidonu. U pacientů užívajících jiná diuretika souběžně s risperidonem nebyl pozorován zvýšený výskyt úmrtnosti. Bez ohledu na léčbu představovala dehydratace hlavní rizikový faktor úmrtnosti, a je tedy nutné jí u starších pacientů s demencí předcházet (viz bod 4.3 Kontraindikace)

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,7 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky jiné formy interakce

Nedoporučené kombinace

Lithium

Míra exkrece lithia se může podáním furosemidu snížit, což může vést ke zvýšenému kardiotoxickému účinku a toxicitě lithia. Tato kombinace se proto nedoporučuje (viz bod 4.4). Jestliže je nezbytné tuto kombinaci podat, je nutné pečlivě sledovat hladinu lithia a upravit jeho dávkování.

Risperidon

Je třeba opatrnosti a rovněž zvážení rizik a přínosů kombinace nebo souběžného podání s furosemidem nebo jinými silnými diuretiky předtím, než se rozhodne o podání risperidonu. Viz bod 4.4 “Zvláštní upozornění a opatření pro použití”, kde naleznete informace o zvýšené úmrtnosti u starších pacientů s demencí, kteří byli současně léčeni risperidonem.

Levothyroxin

Vysoké dávky furosemidu mohou inhibovat vazbu hormonů štítné žlázy na nosné proteiny, a tím vést k počátečnímu přechodnému zvýšení volných hormonů štítné žlázy, následované celkovým snížením celkové hladiny hormonů štítné žlázy. Hladiny hormonů štítné žlázy mají být monitorovány.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Léky zvyšující riziko prodloužení QTc intervalu a vzniku torsade de pointes v souvislosti s hypokalemií

Poruchy elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie) vyvolané furosemidem mohou způsobit prodloužení QT intervalu, a proto hrozí zvýšené riziko arytmií, je-li furosemid podán současně s léčivými látkami prodlužujícími QT interval nebo vyvolávajícími hypokalemii, jako jsou:

- **Antiarytmika tříty I a III** (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid),
- **Srdeční glykosidy** (digoxin), současné podání furosemidu zesiluje toxický účinek srdečních glykosidů na srdce a může vést k fatálním arytmiím,
- **Antipsychotika** (jako jsou sultoprid, fenothiaziny (např. chlorpromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid), butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),
- **Jiná neuroleptika** (pimozid)
- **Jiné látky** (např. bepridil, cisaprid, erythromycin, halofantrin, sparfloxacin, pentamidin, chinolony, atd.)

Proto jsou-li tyto léky předepsány současně s furosemidem, je nutné sledovat plasmatickou hladinu draslíku a monitorovat EKG.

Léčivé látky snižující hladinu draslíku v séru

Podání furosemidu spolu s **amphotericinem B, glukokortikoidy, karbenoxolonem, tetrakosaktidem nebo laxativy** může způsobit zvýšené ztráty draslíku. **Lékořice** působí stejně jako karbenoxolon. Při podání glukokortikoidů je nutné vzít v úvahu hypokalemii a její případné zhoršení při předávkování laxativy. Vzhledem k tomu, že při podání této kombinace hrozí nevratné poruchy sluchu, smí být podána pouze tehdy, jsou-li k tomu závažné zdravotní důvody. Hladina draslíku musí být sledována.

Léčivé látky snižující hladinu sodíku v séru

Současné podání karbamazepinu nebo aminoglutethimidu může zvýšit riziko hyponatremie.

Nesteroidní protizánětlivé látky a vysoké dávky salicylátů

Nesteroidní protizánětlivé látky (včetně koxibů) mohou v případě stávající hypovolemie vyvolat akutní selhání ledvin a snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek furosemidu. Při podání furosemidu spolu s vysokými dávkami salicylátů se může zvýšit riziko toxicity salicylátů z důvodu snížené renální exkrece nebo pozměněné renální funkce.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptorů angiotenzinu II (ARA)

Hypotenzní a/nebo renální účinky jsou zesíleny při současném podání s furosemidem. Omezení nebo přerušování léčby furosemidem se doporučuje ne později než tři dny před zahájením podávání ACE inhibitorů a ARA. Porucha funkce ledvin může také nastat během prvního současného podání nebo při prvním podání vysokých dávek ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů angiotenzinu II.

Léky zvyšující antihypertenzní účinek furosemidu

Účinek **jiných** antihypertenzních látek (jiná diuretika a jiné léky snižující krevní tlak jako jsou betablokátory) může být zesílen při současném podání furosemidu.

Hrozí riziko aditivního účinku na hypotenzi při podání furosemidu spolu s amifostinem, baklofenem nebo alfa-blokátory.

Hrozí zvýšené riziko posturální hypotenze při současném podání kličkových diuretik, jako je furosemid, a tricyklických antidepresiv (např. imipramin, nortriptylin, amitriptylin) nebo antipsychotických látek.

Antidiabetika

Může dojít ke snížení glukózové tolerance, jelikož furosemid může zeslabit účinek antidiabetik. Může být potřeba upravit dávku léků k léčbě hyperglykémie.

Chloralhydrát

V ojedinělých případech může intravenózní podání furosemidu během 24 hodin před podáním chloralhydrátu způsobit zrudnutí (flush), nadměrné pocení (hyperhidróza), úzkost, nauzeu, zvýšení krevního tlaku a tachykardii. Proto se současné podání furosemidu a chloralhydrátu nedoporučuje.

Fibráty

Hladiny furosemidu a derivátů kyseliny fibrové v krvi (jako je klofibrát a fenofibrát) mohou být zvýšeny při jejich současném podání (zejména v případě hypalbuminémie, např. při nefrotickém syndromu). Nárůst těchto příznaků (zvýšená diuréza a svalové příznaky) musí být monitorován.

Jodované kontrastní látky

U pacientů s rizikovými faktory jako jsou zvýšené hladiny kreatininu v séru, dehydratace, městnavé srdeční selhání, věk nad 70 let, nebo současné podání nefrotoxických léků může současné podání furosemidu a jodovaných kontrastních látek zvýšit riziko akutního selhání ledvin v souvislosti s kontrastními látkami a je tedy nutné se současného podání vyvarovat.

Metformin

Hladina metforminu v krvi může být furosemidem zvýšena. Naopak, metformin může snížit hladinu furosemidu. Při poruše funkce ledvin je riziko spojeno se zvýšeným výskytem laktátové acidózy.

Cholestyramin a kolestipol

Tyto přípravky mohou snížit biologickou dostupnost furosemidu.

Nefrotoxické/ ototoxické látky

Furosemid může zesílit nefrotoxický účinek nefrotoxických léků (např. cefaloridin, cefalotin, ceftazidim, polymyxiny, aminoglykosidy, organoplatiny, imunosupresiva, foscarnet, pentamidin).

Antibiotika jako jsou cefalosporiny – porucha funkce ledvin se může rozvinout u pacientů léčených furosemidem a vysokými dávkami určitých cefalosporinů.

Při současném podání cisplatiny a furosemidu hrozí riziko ototoxického působení. Navíc nefrotoxicita cisplatiny může být zvýšena, nepodává-li se furosemid k dosažení nucené diurézy během léčby cisplatinou v nízkých dávkách (např. 40 mg u pacientů s normální funkcí ledvin) a je-li bilance tekutin pozitivní.

Furosemid může také zesílit ototoxicitu některých léků, například aminoglykosidů a antibiotik, jako je kanamycin, gentamicin a tobramycin, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že při podání této kombinace hrozí nevratné poškození, smí být tyto léky podány s furosemidem pouze tehdy, jsou-li k tomu závažné zdravotní důvody.

Neuromuskulární blokátory

Malé dávky furosemidu (méně než 100 ug/kg) mohou zesílit neuromuskulární blokádu zprostředkovanou kompetitivními neuromuskulárními blokátory (svalová relaxancia kurarového typu, jako je atrakurium a tubokurarin) a depolarizujícími neuromuskulárními blokátory (jako je succinylcholin), zatímco vysoké dávky mohou působit proti neuromuskulární blokádě. Deplece draslíku v souvislosti s podáním diuretik může zesílit účinek kompetitivních neuromuskulárních blokátorů.

Jiná diuretika (draslík šetřící jako je amilorid, triamteren)

Současné podání furosemidu a draslík šetřících diuretik může mít synergistický účinek na diurézu. Exkrece sodíku se může zvýšit a exkrece draslíku se může snížit.

Theofylin

Při současném podání furosemidu byla clearance theofylinu snížena o 20 %, čímž došlo k zesílení účinku theofylinu. Při současném podání s furosemidem je zvýšeno riziko hypokalemie.

Thiazidy

Synergistický účinek diurézy, tj. vylučování sodíku a draslíku, nastává v důsledku interakce furosemidu a thiazidů, což vede ke zvýšenému riziku dehydratace, hyponatremie a hypokalemie.

Léky signifikantně sekretované renálními tubuly

Probenecid, methorexát a další léky, které jsou, podobně jako furosemid, signifikantně sekretovány renálními tubuly, mohou snížit účinek furosemidu. Naproti tomu furosemid může snížit eliminaci těchto látek ledvinami. Při léčbě vysokými dávkami (zejména jak furosemidu, tak jiných látek) může dojít ke zvýšení sérových hladin a ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků z důvodu podávání furosemidu nebo těchto látek.

Antikonvulziva

Ke snížení účinku furosemidu může dojít při současném podání s antikonvulziva (např. fenytoin, fenobarbital).

Presorické aminy (např. epinefrin, norepinefrin)

Současné použití furosemidu může oslabit účinek presorických aminů.

Jiné interakce

Současné podání cyklosporinu a diuretik je spojeno se zvýšeným rizikem dnové artritidy z důvodu hyperurikemie indukované furosemidem a nedostatečné renální exkrece urátů způsobené cyklosporinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k tomu, že furosemid prostupuje placentou, smí být v průběhu těhotenství použit pouze krátkodobě a pouze je-li indikace nevyhnutelná.

Diuretika nejsou v průběhu těhotenství vhodná k rutinní léčbě hypertenze a edému, jelikož mohou porušit perfuzi placenty a tím i růst plodu.

Léčba během těhotenství vyžaduje sledování hladiny elektrolytů, hematokritu a růstu plodu.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Koncentrace furosemidu v pupečníkové krvi dosahuje 100 % koncentrace v mateřském séru. U lidí dosud nebyly pozorovány žádné malformace v souvislosti s expozicí furosemidu. Je však k dispozici pouze omezené množství zkušeností, aby bylo možno zhodnotit potenciální škodlivý účinek na embryo/plod.

Při použití během těhotenství může furosemid predisponovat plod k hyperkalciurii, nefrokalcinóze a sekundární hyperparatyreóze. Může také stimulovat produkci moči u plodu během nitroděložního vývoje.

Kojení

Furosemid se vylučuje do mateřského mléka a inhibuje kojení. V takových případech je kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Furosemid Kabi má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Reakce pacientů na furosemid je individuální, vzhledem k tomu, že způsobuje pokles krevního tlaku, může snížit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Toto riziko je vyšší na počátku léčby, při změně léčby a při požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem furosemidu je jaterní encefalopatie u pacientů s hepatocelulární insuficiencí (viz bod 4.3).

Méně často byly hlášeny případy hluchoty, která byla v některých případech nevratná.

Tabulka s přehledem nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následující definici četnosti výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Stejně jako u jiných diuretik se mohou vyskytnout určité nežádoucí účinky, jako:

Třída orgánových systémů	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie ¹	útlum kostní dřeně ² , eozinofilie, leukopenie	hemolytická anemie, aplastická anemie, agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému			těžké anafylaktické a anafylaktoidní reakce jako je anafylaktický šok ³		exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematos
Poruchy nervového systému	jaterní encefalopatie u pacientů s hepatocelulární insuficiencí ⁴		parestezie, vertigo, spavost, zmatenost, pocit tlaku v hlavě		závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobeno symptomatickou hypotenzí nebo jinými příčinami),

					bolest hlavy
Poruchy oka			rozmazané vidění, poruchy zraku s příznaky hypovolemie		
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota (někdy nevratná)	dysakuze a/nebo tinnitus aurium ⁵		
Gastrointestinální poruchy			nauzea, zvracení a průjem, anorexie, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech	akutní pankreatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, kožní a slizniční reakce ⁶	vaskulitida		Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), DRESS syndrom (poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalové křeče dolních končetin, astenii, snížení sérové hladiny kalcia, chronická artritida	Tetanie	byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, často související se závažnou hypokalemií (viz bod 4.3) ⁴
Poruchy ledvin a močových cest			intersticiální nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			febrilní stavy, lokální bolest po i.m. podání		
Vyšetření			Zvýšená hladina sérového cholesterolu a triacylglycerolů		

¹ Může se projevit zejména zvýšenou tendencí ke krvácení.

² Pokud toto nastane, musí být léčba ukončena.

³ Informace o léčbě viz bod 4.9.

⁴ Viz bod 4.3.

⁵ Tinitus se může vyskytovat přechodně.

⁶ Například bulózní exantém, vyrážka, kopřivka, purpura, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivita.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Diuretické působení furosemidu může vést nebo přispět k hypovolemii a v těžkých případech k dehydrataci, a to zejména u starších pacientů. Těžká deplece tekutin může vést k hemokoncentraci s tendencí ke vzniku trombóz.

Endokrinní poruchy

Furosemid může snížit glukózovou toleranci. U pacientů s diabetem mellitem to může vést ke zhoršení metabolické kontroly; může dojít k manifestaci latentního diabetu mellitu.

Poruchy metabolismu a výživy

Zejména po dlouhodobé léčbě nebo při podávání vysokých dávek může dojít k poruše elektrolytové a vodní rovnováhy (k hypokalemii, k hyponatremii a k metabolické alkalóze). Z toho důvodu je indikováno pravidelné sledování sérových hladin elektrolytů (zejména draslíku, sodíku a vápníku). Může dojít k depleci draslíku, a to zejména při dietě s nízkým obsahem draslíku. Obzvláště, je-li současně snížen přísun draslíku a/nebo jsou zvýšeny extrarenální ztráty draslíku (např. při zvracení nebo chronickém průjmu), může dojít k hypokalemii jakožto důsledku zvýšených renálních ztrát draslíku. Projevem jsou neuromuskulární příznaky (myastenie, parestezie, parézy), intestinální příznaky (zvracení, zácpa, meteorismus), renální příznaky (polyurie, polydipsie) a srdeční příznaky (poruchy srdeční stimulace a poruchy vedení). Těžké ztráty draslíku mohou způsobit paralytický ileus nebo poruchu vědomí, v extrémních případech kóma. Navíc základní onemocnění (např. cirhóza nebo srdeční selhání), souběžná léčba (viz bod 4.5) a výživa mohou také predisponovat k deficitu draslíku. V takových případech je nutný odpovídající monitoring a rovněž substituční léčba.

Následkem zvýšených renálních ztrát sodíku může nastat hyponatremie s odpovídajícími příznaky, a to zejména při omezeném přísunu chloridu sodného. Často pozorovanými příznaky nedostatku sodíku jsou apatie, svalové spasmy, snížená chuť k jídlu, astenie, somnolence, zvracení a zmatenost.

Zvýšené renální ztráty vápníku mohou vést k hypokalcemii, která může ve vzácných případech vést k tetanii.

U pacientů se zvýšenými renálními ztrátami hořčíku byla ve vzácných případech pozorována tetanie nebo srdeční arytmie jakožto důsledek hypomagnesemie.

U některých pacientů může dojít ke zvýšení hladiny kyseliny močové a k atakám dny.

Po podání furosemidu může dojít k rozvoji metabolické alkalózy, nebo ke zhoršení stávající metabolické alkalózy (např. dekompenzované jaterní cirhózy).

Poruchy ucha a labyrintu

Výskyt tinitu (tinnitus aurium) je vyšší při rychlém intravenózním podání, zejména u pacientů s renálním selháním nebo hypoproteinemii (např. při nefrotickém syndromu).

Srdeční poruchy

Zejména v počáteční fázi léčby a u starších pacientů může velmi intenzivní diuréza způsobit snížení krevního tlaku, které, pokud je výrazné, může způsobit známky a příznaky, jako jsou ortostatická hypotenze, akutní hypotenze, pocit tlaku v hlavě, závratě, oběhový kolaps, tromboflebitida nebo náhlé úmrtí (při intramuskulárním nebo intravenózním podání).

Poruchy jater a žlučových cest

Intrahepatální cholestáza, cholestatická žloutenka, jaterní ischemie, zvýšení hladin jaterních aminotransferáz.

Poruchy ledvin a močových cest

Diuretika mohou zhoršit nebo odhalit příznaky akutního zadržování moči (poruchy vyprazdňování močového měchýře, hyperplazie prostaty nebo zúžení močové trubice), vaskulitidu, glykosurii, přechodné zvýšení hladin kreatininu a močoviny v krvi.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

U nedonošených kojenců léčených furosemidem se může vyvinout nefrolitiáza a/nebo nefrokalcinóza z důvodu ukládání vápníku v ledvinné tkáni.

U nedonošených kojenců se syndromem respirační tísně může diuretická léčba furosemidem během prvních týdnů života zvýšit riziko přetrvávající Botallovy dučeje (ductus arteriosus Botalli).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování závisí primárně na rozsahu a následcích ztráty elektrolytů a tekutin (např. hypovolemie, dehydratace, hemokonzentrace, srdeční arytmie – včetně AV blokády a ventrikulární fibrilace) z důvodu nadměrné diurézy.

a) *Příznaky*

Příznaky těchto poruch zahrnují deliriózní stav, těžkou hypotenzi (přecházející do šoku), akutní selhání ledvin, trombózu, chabou paralýzu, apatii a zmatenost.

b) *Léčba*

- Při prvních známkách šoku (hypotenze, nadměrné pocení, nauzea, cyanóza) je nutno ihned přerušit podávání, umístit hlavu pacienta do nižší polohy a zajistit průchodnost dýchacích cest.
- Náhrada tekutin a úprava poruchy elektrolytové rovnováhy; sledování metabolických funkcí a udržení odtoku moči.
- Léčba v případě anafylaktického šoku: nařed'te 1 ml roztoku adrenalinu o koncentraci 1:1000 v 10 ml a pomalu injikujte 1 ml vzniklého roztoku (to odpovídá 0,1 mg adrenalinu), kontrolujte pulz a tenzi a sledujte případné arytmie. Podání adrenalinu může být v případě nutnosti opakováno. Následně intravenózně podajte glukokortikoidy (například 250 mg methylprednisolonu), v případě nutnosti opakujte.

Pro děti upravte výše uvedené dávkování podle jejich tělesné hmotnosti.

Upravte hypovolemii dostupnými prostředky a doplňte umělou ventilací, kyslíkem a v případě anafylaktického šoku antihistaminiky.

Není známo specifické antidotum furosemidu. Jestliže nastane předávkování během parenterální léčby, léčba v podstatě sestává ze sledování pacienta a z podpůrné léčby. Hemodialýza neurychluje eliminaci furosemidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika s vysokým účinkem

ATC kód: C03CA01

Mechanismus účinku

Přípravek Furosemid Kabi je silné diuretikum s rychlým účinkem. Z farmakologického hlediska furosemid inhibuje ko-transportní systém (reabsorpci) následujících elektrolytů: Na^+ , K^+ a 2Cl^- , který je situovaný na lumenální membráně buněk vzestupného raménka Henleovy kličky. Následkem toho závisí účinnost furosemidu na vstupu léčiva do lumen tubulů mechanismem transportu aniontů. Diuretický účinek je výsledkem inhibice reabsorpce chloridu sodného v tomto segmentu Henleovy kličky. V důsledku toho může frakce vylučovaného sodíku dosáhnout až 35 % obsahu sodíku v glomerulárním filtrátu. Druhotné následky zvýšené eliminace sodíku jsou: zvýšené vylučování moči a zvýšená sekrece draslíku v distálním tubulu. Vylučování solí vápníku a hořčíku je také zvýšeno.

Furosemid inhibuje mechanismus zpětné vazby v macula densa a indukuje na dávce závislou stimulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron.

V případě srdečního selhání furosemid indukuje akutní snížení srdečního předtížení (prostřednictvím zvětšení kapacity krevních cév). Tento časný vaskulární účinek je zřejmě zprostředkován prostaglandiny za předpokladu adekvátní funkce ledvin s aktivace renin-angiotenzinového systému a intaktní syntézy prostaglandinů. Prostřednictvím natriuretického účinku furosemid snižuje reaktivitu cév na katecholaminy, která je u pacientů s hypertenzí zvýšena.

Antihypertenzní účinek furosemidu je přisuzován zvýšenému vylučování sodíku, snížení objemu krve a odpovědi hladkého svalstva cév na stimulaci vazokonstrikce.

Farmakodynamické účinky

Diuretický účinek furosemidu se dostavuje během 15 minut od intravenózního podání nebo během 1 hodiny od perorálního podání.

Na dávce závislé zvýšení diurézy a natriurézy bylo pozorováno po podání furosemidu zdravým jedincům (dávky v rozmezí 10 mg a 100 mg). Doba trvání účinku u zdravých jedinců po intravenózním podání furosemidu v dávce 20 mg je přibližně 3 hodiny a po perorálním podání dávky 40 mg je tato doba přibližně 3 až 6 hodin.

U nemocných pacientů lze vztah mezi tubulární koncentrací volného furosemidu a vázaného furosemidu (stanovený rychlostí vylučování moči) a jeho natriuretickým účinkem vyjádřit sigmoidní křivkou s minimální účinnou rychlostí vylučování přibližně 10 mikrogramů za minutu. Kontinuální infuze furosemidu je tedy účinnější než opakované bolusové podání. Nad určitou velikost bolusové dávky se účinnost léku již znatelně nezvyšuje. Účinnost furosemidu je snížena v případě snížené tubulární sekrece nebo v případě intratubulární vazby léčiva na albumin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Distribuční objem furosemidu je 0,1 až 1,2 l/kg tělesné hmotnosti. Distribuční objem může být zvýšen v závislosti na souběžném onemocnění.

Vazba na bílkoviny (převážně na albumin) je vyšší než 98 %.

Furosemid je vylučován do mateřského mléka. Prochází placentární bariérou a pomalu přechází k plodu. Furosemid dosahuje podobné koncentrace u matky, plodu i novorozence.

Eliminace

Furosemid je eliminován převážně v nekonjugované formě, a to především sekrecí v proximálním tubulu. Po intravenózním podání se 60 až 70 % furosemidu eliminuje tímto způsobem. Glukuronové metabolity furosemidu představují 10 až 20 % látky vyloučené močí. Zbytek dávky je eliminován stolicí, pravděpodobně biliární sekrecí. Po intravenózním podání je plazmatický poločas furosemidu v rozmezí 1 až 1,5 hodiny.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je eliminace furosemidu pomalejší a jeho poločas zvýšen. U pacientů s poruchou funkce ledvin může terminální poločas dosáhnout až 24 hodin.

Při nefrotickém syndromu vede nižší koncentrace plasmatických proteinů k vyšším koncentracím nekonjugovaného furosemidu (volného). Na druhou stranu je účinnost furosemidu u těchto pacientů snížena z důvodu intratubulární vazby na albumin a z důvodu snížené tubulární sekrece.

Furosemid je špatně dialyzovatelný u pacientů podstupujících hemodialýzu, peritoneální dialýzu nebo CAPD (kontinuální ambulantní peritoneální dialýza).

Porucha funkce jater

Při poruše funkce jater se poločas furosemidu zvyšuje o 30 až 90 %, převážně z důvodu vyššího distribučního objemu. Biliární eliminace může být snížena (až na 50 %). U této skupiny pacientů je větší proměnlivost farmakokinetických parametrů.

Městnavé srdeční selhání, těžká hypertenze, starší pacienti

Eliminace furosemidu je pomalejší z důvodu snížené funkce ledvin u pacientů s městnavým srdečním selháním, s těžkou hypertenzí nebo u starších pacientů.

Nedonošené děti a novorozenci

V závislosti na stupni vývoje ledvin může být eliminace furosemidu pomalá. U dětí s nedostatečnou kapacitou glukuronidace je metabolismus léčiva také snížen. U donošených novorozenců je poločas obecně nižší než 12 hodin. U dětí ve věku 2 měsíců nebo starších je terminální clearance stejná jako u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní perorální toxicita byla u všech testovaných druhů nízká. Studie chronické toxicity u potkanů a psů prokázaly změny renálních funkcí (mezi jiné například fibrózní degeneraci a kalcifikaci ledvin).

In vitro a *in vivo* testy genotoxicity neodhalily žádné klinicky relevantní známky genotoxického potenciálu furosemidu.

Dlouhodobé studie na myších a potkanech neodhalily žádné relevantní známky tumorogenního potenciálu furosemidu.

V rámci studií reprodukční toxicity na plodech potkanů došlo po podání vysokých dávek ke sníženému výskytu diferencovaných glomerulů, k anomáliím skeletu lopatek, pažních kostí a žeber (vyvoláno hypokalemií). U plodů myši a králíků došlo po podání vysokých dávek k hydronefróze.

Výsledky získané v rámci studie na myších a v rámci jedné ze tří studií na králících ukázaly zvýšený výskyt a závažnost hydronefrózy (rozšíření ledvinových pánviček, v některých případech močovodů) u plodů pocházejících od léčených samic ve srovnání s výskytem u plodů z kontrolní skupiny.

Předčasně narození králíci vykazovali po podání furosemidu vyšší výskyt intraventrikulární hemoragie oproti jejich sourozencům léčeným fyziologickým roztokem, a to zřejmě z důvodu intrakraniální hypotenze vyvolané furosemidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, hydroxid sodný (pro úpravu pH), voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Furosemid nesmí být z důvodu rizika precipitace mísen se silně kyselými roztoky (s pH nižším než 5,5), jako jsou roztoky obsahující kyselinu askorbovou, noradrenalin a adrenalin.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření:

Po otevření musí být přípravek okamžitě použit.

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C, je-li zajištěna ochrana před světlem.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím na odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nesmí být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml, skleněná ampulka typu I jantarové barvy

Velikosti balení:

5 ampulek,

50 ampulek,

100 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok furosemidu smí být mísen s neutrálními a slabě alkalickými roztoky s pH v rozmezí 7 až 10, jako je 0,9% roztok chloridu sodného a roztok Ringer-laktátu.

Obsahuje-li přípravek viditelné částice, nesmí být použit.

Pouze k jednorázovému použití. Po použití zlikvidujte veškerý zbylý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

50/294/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 5. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 5. 2023