

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furorese 40 mg tablety  
Furorese 125 mg tablety  
Furorese 250 mg tablety  
Furorese 500 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Furorese 40 mg: Jedna tableta obsahuje 40 mg furosemidu.  
Pomocná látka se známým účinkem: laktosa

Furorese 125 mg: Jedna tableta obsahuje 125 mg furosemidu.  
Pomocná látka se známým účinkem: laktosa

Furorese 250 mg: Jedna tableta obsahuje 250 mg furosemidu.

Furorese 500 mg: Jedna tableta obsahuje 500 mg furosemidu.  
Pomocná látka se známým účinkem: laktosa

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Vzhled přípravku:

Furorese 40 mg: bílé, kulaté, mírně bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Furorese 125 mg: bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Furorese 250 mg: bílé až nažloutlé, kulaté, bikonvexní tablety s dělitelným křížem na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Furorese 500 mg: bílé až nažloutlé, podlouhlé, bikonvexní tablety se třemi dělicími rýhami na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Furorese 40 mg  
Léčba arteriální hypertenze.

Furorese 40 mg /125 mg  
Léčba

- edémů vyvolaných onemocněním srdce nebo jater
- edémů vyvolaných poruchami ledvin (při nefrotickém syndromu je prioritní terapie základního onemocnění)
- edémů vyvolaných popáleninami

Furorese 125 mg /250 mg /500 mg

Podávání přípravků Furorese s vysokými dávkami furosemidu je výjimečně indikováno u pacientů se značně sníženou glomerulární filtrací (nižší než 20 ml/min). Přípravky se používají k léčbě oligurie v pokročilých a terminálních stádiích renální insuficience (ve stádiích předcházejících nutnost dialýzy i ve

stadiích dialýzy již vyžadujících) za přítomnosti edémů a/nebo hypertenze k udržení residuální diurézy (diuretickou účinnost je třeba kontrolovat občasným pokusným vysazením přípravku).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávkování je třeba stanovit individuálně, především se zřetelem k dosaženým terapeutickým účinkům. Pro dospělé pacienty platí tato doporučení:

#### Furorese 40 mg

##### Arteriální hypertenze

Zpravidla se užívá 1 tableta přípravku Furorese 40 mg (tj. 40 mg furosemidu) jednou denně, a to buď samostatně, anebo v kombinaci s jinými látkami.

#### Furorese 40 mg/125 mg

##### Edémy vyvolané poruchami srdce nebo jater

Dospělí obvykle užívají jako zahajovací dávku 1 tabletu přípravku Furorese 40 mg (tj. 40 mg furosemidu). Nedostaví-li se uspokojivá diuréza, může se po šesti hodinách jednotlivá dávka zdvojnásobit na 2 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. na 80 mg furosemidu). Jestliže se přiměřená diuréza ani nyní nedostaví, může se po dalších šesti hodinách podat další 4 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. 160 mg furosemidu). Je-li to nutné, může se ve výjimečných případech pod pečlivým lékařským dohledem podat úvodní dávky přesahující 200 mg furosemidu.

Udržovací denní dávka bývá 1 – 2 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. 40 – 80 mg furosemidu).

Snížení tělesné hmotnosti, způsobené zvýšenou diurézou, nesmí překročit 1 kg tělesné hmotnosti denně.

##### *Pediatriká populace*

Dětem se obvykle podává 1 (-2) mg furosemidu na 1 kg tělesné hmotnosti denně, maximálně však 40 mg denně.

##### Edémy vyvolané poruchami ledvin

Dospělí obvykle užívají jako zahajovací dávku 1 tabletu přípravku FURORESE 40 (tj. 40 mg furosemidu). Nedostaví-li se uspokojivá diuréza, může se po šesti hodinách jednotlivá dávka zdvojnásobit na 2 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. na 80 mg furosemidu). Jestliže se přiměřená diuréza ani nyní nedostaví, může se po dalších šesti hodinách podat další 4 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. 160 mg furosemidu). Je-li to nutné, může se ve výjimečných případech pod pečlivým lékařským dohledem podat úvodní dávky přesahující 200 mg furosemidu.

Udržovací denní dávka bývá 1 – 2 tablety přípravku Furorese 40 mg (tj. 40 – 80 mg furosemidu).

Snížení tělesné hmotnosti, způsobené zvýšenou diurézou, nesmí překročit 1 kg tělesné hmotnosti denně.

##### *Pediatriká populace*

Dětem se obvykle podává 1 (-2) mg furosemidu na 1 kg tělesné hmotnosti denně, maximálně však 40 mg denně.

Při nefrotickém syndromu je pro riziko zvýšené incidence nežádoucích účinků třeba volit dávku opatrně.

##### Edémy vyvolané popáleninami

Denní a/nebo jednotlivá dávka může ležet v rozmezí 1 až 2,5 tablet přípravku Furorese 40 mg (tj. 40 – 100 mg furosemidu), až do 6 tablet přípravku Furorese 40 mg (tj. 240 mg furosemidu) ve výjimečných případech poruchy renálních funkcí.

Deficit objemu intravazální tekutiny se musí kompenzovat před podáním přípravku Furorese 40 mg/125 mg.

#### Furorese 125 mg/250 mg /500 mg

##### Oligurie v pokročilých a terminálních stadiích renální insuficience (ve stadiích předcházejících nutnost dialýzy i ve stadiích dialýzy již vyžadujících)

Pro zvýšení diurézy je možno podat až 1000 mg furosemidu denně za monitorování stavu hydratace a sérových elektrolytů. Občas je třeba furosemid pokusně vysadit, aby se zjistilo, zda při jeho podávání diuretický účinek stále ještě setrvával.

U pacientů s chronickou renální insuficiencí je třeba dávkování pečlivě přizpůsobit tak, aby se edémy vyplavovaly pozvolna a postupně. Vždy je nutné zvolit nejnižší dávku, potřebnou pro vyvolání požadovaného účinku.

Přípravek Furorese 500 mg se může použít pouze, jestliže odpověď na perorální podání 120 mg furosemidu denně není dostatečná. Dávku 1 tablety přípravku Furorese 250 mg nebo 1/2 tablety přípravku Furorese 500 mg (tj. 250 mg furosemidu) je možné zvýšit až na 2 tablety přípravku Furorese 500 mg (tj. na 1000 mg furosemidu).

### **Způsob podání**

Tablety se užívají nalačno, polykají se celé, nerozkousané, a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. 1/2 až jednou sklenicí vody).

Trvání léčby závisí na povaze a závažnosti onemocnění.

### **4.3 Kontraindikace**

Furosemid se nesmí podat v těchto případech:

- při selhání ledvin s anurií
- při komatu a jaterním prekomatu
- při těžké hypokalemii
- při těžké hyponatremii
- při hypovolemii nebo dehydrataci
- při hypersenzitivitě na léčivou látku, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- kojícím ženám.

Přípravek Furorese 125 mg ve vysokých dávkách (při oligurii při pokročilé a terminální renální insuficienci) a přípravky Furorese 250 mg/500 mg se nesmějí podávat pacientům s normální ani porušenou funkcí ledvin, pokud jejich glomerulární filtrace dosahuje hodnot vyšších než 20 ml/min; u těchto pacientů je nebezpečí příliš veliké ztráty tekutin a elektrolytů.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Obzvlášť pečlivý lékařský dohled je nutný v těchto případech:

- při hypotenzi
- při manifestním nebo latentním diabetu (jsou nutné pravidelné kontroly glykemie)
- při dně (jsou nutné pravidelné kontroly koncentrace kyseliny močové v séru)
- při obstrukci močových cest (např. při hypertrofii prostaty, hydronefróze, stenóze ureteru)
- při hypoproteinemii např. při nefrotickém syndromu (je nutné pečlivě vytitrovat vhodnou dávku)
- při jaterní cirhóze a současném snížení renálních funkcí
- u pacientů, pro které by nechtěně hluboký pokles krevního tlaku představoval obzvláštní nebezpečí, např. u pacientů s poruchami mozkové perfuze anebo s ischemickou chorobou srdce
- u nedonošených (je riziko vývoje kalcifikace ledvin, ledvinných kaménků /nefrokalcinózy, nefrolitiázy/): je nutná kontrola renálních funkcí a sonografie ledvin.

U nedonošených kojenců se syndromem respirační tísně může terapie furosemidem v prvních týdnech života zvýšit riziko ductus arteriosus apertus.

U pacientů s poruchou močení (např. při hypertrofii prostaty) se furosemid může použít pouze, pokud není odtok moči vážně postižen, protože náhlá polyurie může vyvolat ischurii a nadměrnou distenzi močového měchýře.

U pacientů léčených furosemidem, zejména u starších pacientů, pacientů užívajících další léky, které mohou způsobit hypotenzi, a u pacientů s jiným zdravotním stavem, který představuje riziko hypotenze, se může vyskytnout symptomatická hypotenze vedoucí k závratím, mdlobám nebo ztrátě vědomí.

Při dlouhodobé léčbě furosemidem je třeba v pravidelných intervalech monitorovat sérové koncentrace elektrolytů (zejména draslíku, sodíku a vápníku), hydrogenuhličitanu, kreatininu, močoviny a močové kyseliny a také glykémii.

V obzvlášť krátkých intervalech je nutné monitorování u pacientů s vysokým rizikem vývoje elektrolytové dysbalance anebo po značné ztrátě tekutin (např. zvracením, průjmem nebo intenzivním pocením). Je třeba korigovat hypovolemii nebo dehydrataci i výrazné elektrolytové nerovnováhy nebo poruchy acidobazické rovnováhy. To si může vyžádat dočasné přerušení léčby furosemidem.

Úbytek tělesné hmotnosti vyvolaný zvýšenou diurézou nemá přesáhnout 1 kg denně, a to bez ohledu na množství vyloučené moči.

Dávkování je třeba volit opatrně při nefrotickém syndromu, protože je riziko zesílení nežádoucích účinků.

**Současné použití s risperidonem**

V placebem kontrolovaných studiích u starých pacientů s demencí se objevila vyšší incidence mortality ve skupině, léčené kombinací furosemidu plus risperidonu (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozsah 75-97 let) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali risperidon samotný (3,1 %; průměrný věk 84 roky, rozsah 70-94 roky) anebo furosemid samotný (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozsah 67-90 let). Při současném užívání risperidonu s jiným diuretikem (hlavně s malými dávkami thiazidových diuretik) podobné změny pozorovány nebyly.

Nebyl zjištěn žádný patofyziologický mechanismus, který by tento úkaz vysvětlil, a nebyl ani nalezen konzistentní výklad příčin úmrtí. Přesto je nutná opatrnost a pečlivé zvažování rizika a prospěchu před rozhodnutím, použít tuto kombinaci léčiv anebo současně s risperidonem užívat jiné silné diuretikum. U pacientů, kteří společně s risperidonem užívali jiná diuretika, mortalita zvýšena nebyla. Bez závislosti na způsobu léčby znamenala všeobecné riziko faktoru mortality dehydratace. Dehydrataci je proto nutné se u starých pacientů s demencí vyhnout (viz bod 4.3).

Při dlouhodobé terapii furosemidem je vždy indikována dieta bohatá na kalium (např. brambory, banány, rajčata, špenát, sušené ovoce). Někdy se doporučuje medicínální doplňování přívodu kalia. Jindy (např. při jaterní cirhóze) je vhodné jako prevenci hypokalémie a alkalózy podávat diuretikum šetřící kalium.

Při insuficienci ledvin se do renálních tubulů dostane furosemidu méně. Může být nutné zvýšit dávku furosemidu, aby se dosáhlo příslušného diuretického účinku.

Trvání léčby závisí na povaze a závažnosti choroby.

Podávání furosemidu může způsobit chybnou pozitivitu antidopingového testu.

#### **Přípravky Furorese obsahují laktosu a sodík**

Furorese 40 mg, Furorese 125 mg a Furorese 500 mg obsahují laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tyto léčivé přípravky obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

#### **Upozornění pro diabetiky**

1 tableta obsahuje méně než 0,1 sacharidové jednotky.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Ovlivnění účinku furosemidu jinými léčivy**

Některá nesteroidní antiflogistika (např. indometacin, acetylsalicylová kyselina) mohou účinek furosemidu snižovat, a při stávající hypovolemii mohou vyvolat akutní selhání ledvin.

Aliskiren snižuje plazmatickou koncentraci perorálně podávaného furosemidu. U souběžné léčby aliskirenem se při zahájení léčby a při úpravě dávky doporučuje sledovat diuretický účinek furosemidu.

#### **Ovlivnění účinků jiných léčiv furosemidem**

Při současném podávání kardiotonických glykosidů je třeba mít na paměti, že citlivost myokardu vůči těmto glykosidům je zvýšena při hypokalemii a/nebo hypomagnesiemii, které se při terapii furosemidem mohou vyvinout. Je zde zvýšené riziko komorových arytmií (včetně torsades de pointes) při současném používání léčivých přípravků, které mohou vyvolat syndrom prodlouženého intervalu QT (např. terfenadinu, některých antiarytmiků třídy I a III) a při elektrolytových dysbalancích.

**Antihypertenziva**

Může být nutné upravit dávkování současně podávaných antihypertenziv.

**ACE inhibitory**

Furosemid může zesílit účinky jiných antihypertenziv. Případy hlubokého poklesu krevního tlaku až šokové stavy a exacerbace poruch renálních funkcí (ojediněle i akutní selhání ledvin) se objevily při kombinaci s inhibitory ACE, pokud se inhibitory ACE podaly nejdříve anebo pokud se nejdříve podaly jejich vyšší dávky (hypotenze po první dávce). Podle možnosti se proto léčba furosemidem má přechodně

přerušit anebo se má alespoň snížit dávkování tři dny před zahájením terapie inhibitory ACE anebo před zvýšením dávky inhibitoru.

#### Nefrotoxická antibiotika

Furosemid může zvýšit toxicitu nefrotoxických antibiotik, (např. aminoglykosidů, cefalosporinů, polymyxinů).

#### Ototoxická antibiotika

Ototoxicita aminoglykosidů (např. kanamycinu, gentamicinu, tobramycinu) a dalších ototoxických léčivých přípravků se může zvýšit se současným podáváním furosemidu. Poruchy sluchu mohou být ireverzibilní. Současnému podávání uvedených látek společně s furosemidem je proto třeba se vyhnout.

#### Nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antiflogistika (např. indometacin a acetylsalicylová kyselina) mohou účinek furosemidu snížit. U pacientů s hypovolemii, vzniklou na základě léčby furosemidem anebo u dehydratovaných pacientů může současné podávání furosemidu a nesteroidních antiflogistik vyvolat akutní selhání ledvin. Furosemid může při současné aplikaci potencovat toxicitu vysokých dávek salicylátů.

#### Lithium

Současná léčba furosemidem a lithiem zvyšuje kardiotoxicitu a neurotoxicitu lithia, protože se snižuje vylučování lithia. U pacientů, léčených touto kombinací, se proto doporučuje pečlivě monitorovat koncentraci lithia v plazmě.

#### Risperidon

Je nutná opatrnost a pečlivé zvažování rizika a prospěchu před rozhodnutím, použít kombinaci furosemidu s risperidone (viz bod 4.4) u starších pacientů s demencí, kde po této kombinaci byla popsána zvýšená mortalita.

#### Chloralhydrát

Ojedinele se při intravenózním podání furosemidu mohou objevit do 24 hodin po požití chloralhydrátu pocity horka, návaly pocení, agitace, nauzea, zvýšení krevního tlaku a tachykardie. Současnému podávání furosemidu a chloralhydrátu je proto třeba se vyhnout.

#### Jiné

Současnému podání sukralfátu zároveň s furosemidem je třeba se vyhnout, protože sukralfát snižuje absorpci furosemidu a oslabuje proto i jeho účinek.

Účinek antidiabetik nebo presorických aminů (např. adrenalinu, noradrenalinu) se při současném podávání furosemidu může snížit. Furosemid může potencovat účinky theofylinu nebo kurareformních myorelaxancií.

Při současném podávání furosemidu a cisplatinu lze očekávat možnost poruchy sluchu. Jestliže je v průběhu léčby cisplatinou nutná forsírovaná diuréza, může se furosemid použít jenom ve velmi malé dávce (např. 40 mg při normální funkci ledvin) a při pozitivní bilanci tekutin. Jinak by se mohla projevit zvýšená nefrotoxicita cisplatinu.

Při současné aplikaci fentyoinu bylo popsáno snížení účinnosti furosemidu.

Současné podávání karbamazepinu nebo aminoglutetimidu může zvýšit riziko vzniku hyponatrémie.

Současné podávání glukokortikoidů může způsobit retenci sodíku.

Současné podávání furosemidu a glukokortikoidů, karbenoxolonu, beta-2-sympatomimetik, reboxetinu a amfotericinu nebo projímadel může zvýšit ztráty draslíku. Lékořice má v tomto směru stejné účinky jako karbenoxolon.

Probenecid, methotrexat a další látky, které se podobně jako furosemid ve značné míře vylučují tubulární sekrecí ledvinami, mohou účinnost furosemidu snížit. Furosemid může naopak snížit vylučování těchto látek ledvinami.

Léčba vysokými dávkami (furosemidu i jiných léčiv) může vést ke zvýšení sérových koncentrací i ke zvýšení rizika nežádoucích účinků furosemidu nebo současně podávaných léčiv.

Současná aplikace cyklosporinu a furosemidu zvyšuje nebezpečí rozvoje dny.

Ve srovnání s pacienty s vysokým rizikem nefropatie po aplikaci rtg-kontrastních látek, kteří před podáním rtg-kontrastních látek dostali jen intravenózní hydratační roztok, může furosemid u vysoce rizikových pacientů incidenci nefropatie zvýšit a navodit rozvrat funkce ledvin.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Furosemid se v průběhu těhotenství používat nemá, pokud to není bezpodmínečně nutné (např. při srdeční insuficienci matky). Furosemid přestupuje placentou a může proto zvýšit diurézu plodu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

V těhotenství se furosemid může použít pouze na pokyn lékaře a měl by se užívat jedině, pokud edém není v příčinné souvislosti s těhotenstvím. Léčit diuretiky edémy a hypertenzi vyvolané těhotenstvím se nedoporučuje, protože to může prohloubit fyziologickou hypovolemii a snížit prokrvení placenty. Léčba furosemidem v průběhu těhotenství vyžaduje monitorování růstu plodu.

Pokud se při srdeční nebo renální insuficienci furosemid u těhotné ženy použít musí, je naprosto nutné pečlivě monitorovat elektrolyty, hematokrit a růst plodu. Dosud je předmětem diskuse vytěsnění bilirubinu z vazby na albumin, a tím i zvýšení rizika vzniku jádrového ikteru při hyperbilirubémii účinkem furosemidu.

Furosemid prostupuje placentou a dosahuje v pupečnickové krvi téže koncentrace, jako v krvi matky. U člověka dosud nebyly zjištěny žádné malformace, které by mohly mít souvislost s expozicí furosemidu. Zatím však není dostatek zkušeností, které by umožnily závěrečné hodnocení potenciálního nebezpečí poškození embrya nebo plodu. *In utero* může furosemid zvýšit u plodu produkci moči. Po léčbě nedonošených dětí furosemidem byla pozorována urolitiáza.

#### Kojení

Furosemid se vylučuje do lidského mateřského mléka a může potlačit tvorbu mléka. Žena léčená furosemidem nesmí kojit. Pokud je terapie furosemidem nutná, je třeba kojení ukončit (viz také bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Furosemid má slabý nebo středně silný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Může snížit duševní pohotovost.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z této definice četnosti:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

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

Velmi vzácné ( $< 10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* Trombocytopenie

*Vzácné:* Eosinofilie, leukopenie

*Velmi vzácné:* Hemolytická anémie, aplastická anémie, agranulocytóza

#### Poruchy imunitního systému

*Méně časté:* Pruritus, kožní a slizniční reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáň)

*Vzácné:* Horečka, záněty cév (vaskulitida), zánět ledvin (intersticiální nefritida), těžké anafylaktické a anafylaktoidní reakce, např. anafylaktický šok (léčba viz bod 4.9)

### Endokrinní poruchy

V průběhu léčby furosemidem se může snížit tolerance glukosy a může se objevit hyperglykemie. To může vést ke zhroucení metabolismu pacienta s manifestním diabetem. Latentní diabetes mellitus se může manifestovat.

### Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Poruchy elektrolytové a vodní rovnováhy jako následek zvýšené exkrece elektrolytů. Proto je indikováno pravidelné monitorování elektrolytů v séru (zejména kalia, natria a kalcia).

Možný rozvoj poruch elektrolytové rovnováhy je ovlivněn základním onemocněním (např. cirhózou jater, srdečním selháním), další současnou medikací (viz bod 4.5) a výživou.

Jako následek ztrát natria ledvinami se může objevit hyponatremie s příslušnými příznaky, zejména při omezeném přívodu chloridu sodného. Časté pozorované příznaky deficitu natria jsou apatie, nechutenství, slabost, spavost, zvracení a zmatenost.

Zejména při současném snížení přívodu kalia a/nebo při extrarenální ztrátě kalia (např. zvracením nebo chronickým průjmem) se může jako následek zvýšených ztrát kalia močí vyvinout hypokalémie. To se projeví příznaky neuromuskulárními (svalovou slabostí, parestéziemi, parézami), příznaky gastrointestinálními (zvracením, zácpou, meteorismem), renálními (polyurií, polydipsií) a kardiálními (poruchami rytmu a vedení). Těžké ztráty kalia mohou vyvolat paralytický ileus nebo poruchu vědomí, v extrémních případech kóma.

Zvýšené renální ztráty kalcia mohou vyvolat hypokalcemii, která ve vzácných případech může způsobit tetanii.

U nedonošených dětí léčených furosemidem se může vyvinout nefrolitiáza a/nebo nefrokalcinóza

U pacientů se zvýšenými renálními ztrátami magnesia byly vzácně pozorovány arytmie nebo tetanie jako následek hypomagnesemie.

Může se vyvinout metabolická alkalóza nebo již přítomná metabolická alkalóza se může prohloubit jako následek ztráty elektrolytů a vody v průběhu terapie furosemidem.

V průběhu terapie furosemidem se často vyvine hyperurikémie. To může u predisponovaných pacientů vyvolat akutní záchvaty dny.

Koncentrace cholesterolu a triglyceridů v séru mohou být v průběhu terapie furosemidem zvýšeny. Po furosemidu se může objevit přechodný vzestup koncentrace kreatininu a močoviny v séru.

### Poruchy nervového systému

*Vzácné:* parestézie

*Není známo:* závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobené symptomatickou hypotenzí).

### Poruchy ucha a labyrintu

*Méně časté:* hluchota (někdy nevratná)

*Vzácné:* Na základě ototoxických účinků furosemidu se může objevit dysakuzie a/nebo tinitus, tyto změny jsou však ve většině případů reverzibilní. Obvykle se tento nežádoucí účinek vyvine po příliš rychlé i.v. injekci, přednostně u pacientů s renální insuficiencí nebo s hyproproteinémií (např. při nefrotickém syndromu).

### Poruchy srdce a cév

Při extrémní diuréze se mohou objevit oběhové obtíže zejména u starých pacientů a u dětí. Projevují se převážně bolestí hlavy, závratí, poruchami vidění, xerostomií a žízní, hypotenzí a ortostatickou dysregulací. Při extrémní diuréze se může objevit dehydratace a – jako následek hypovolemie oběhový kolaps a hemokoncentrace. Hemokoncentrace může zvýšit riziko trombóz zejména u starých pacientů.

### Gastrointestinální poruchy

*Vzácné:* Gastrointestinální potíže (např. nauzea, zvracení, průjem)

### Poruchy jater a žlučových cest

*Velmi vzácné:* Akutní pancreatitida, intrahepatální cholestáza, zvýšená aktivita jaterních aminotransferáz. U pacientů s hepatocelulární insuficiencí se může objevit jaterní encefalopatie (viz bod 4.3).

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Méně časté:* Pruritus, kožní a slizniční reakce (např. bulózní exantém, urtikarie, purpura, erythema multiforme, bulózní pemfigoid, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivita).

*Vzácné:* Vaskulitida

*Není známo:* akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

### Poruchy ledvin a močových cest

Účinkem furosemidu se mohou objevit anebo zhoršit příznaky obstrukce močových cest (např. při hypertrofii prostaty, při hydronefróze, při stenóze ureteru).

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-nejadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### *Příznaky předávkování*

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování je závislý na rozsahu ztrát vody a elektrolytů. Předávkování může vést k hypotenzi, ortostatickým dysregulacím, elektrolytovým dysbalancím (hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii) anebo k alkalóze. Větší ztráty tekutin mohou způsobit výraznou hypovolemii, dehydrataci, cirkulační kolaps a hemokoncentraci se sklonem k trombózám. V souvislosti s náhlými ztrátami vody a elektrolytů se mohou objevit delirantní stavy. Anafylaktický šok je vzácný (příznaky: návaly horka, nauzea, cyanóza, hluboký pokles krevního tlaku, poruchy vědomí až kóma atd.).

### *Terapie předávkování*

Předávkování anebo známky hypovolemie (hypotenze, ortostatické dysregulace) nutí k okamžitému přerušení léčby furosemidem.

Jestliže poslední dávku furosemidu pacient užil perorálně před krátkou dobou, doporučuje se zahájit opatření používaná pro primární odstranění toxických látek (vyvolat emezi, provést výplach žaludku) a opatření snižující absorpci (aktivní uhlí).

V těžkých případech je nutné monitorovat životně důležité funkce, rovnováhu tekutin, elektrolytovou i acidobazickou rovnováhu, glykémii a sérové koncentrace látek běžně vylučovaných močí je třeba opakovaně kontrolovat a podle potřeby upravovat. U pacientů s poruchami močení (např. při hypertrofii prostaty) je nutno zajistit nerušený odtok moči, protože náhlá polyurie může u těchto pacientů způsobit ischurii a nadměrnou extenzi močového měchýře.

### *Terapie při hypovolemii:*

Substituce objemu tekutiny.

### *Terapie při hypokalemii:*

Substituce draslíku.

### *Terapie cirkulačního kolapsu:*

Uložit pacienta do polohy používané při terapii šoku; podle potřeby další protišoková terapie.

### Neodkladná opatření při anafylaktickém šoku

Jakmile se objeví první známky (např. kožní reakce jako urtikarie nebo flush, agitovanost, bolesti hlavy, návaly pocení, nauzea, cyanóza):

- je třeba zavést intravenózně kanylu
- navíc k ostatním obvyklým neodkladným opatřením je třeba uložit pacienta do polohy hlavou a hrudníkem níže, udržovat průchodné dýchací cesty a podávat kyslík!



### Neodkladná medikamentózní opatření:

- okamžitě adrenalin (epinefrin) i.v.  
Po naředění 1 ml komerčního roztoku adrenalinu (1:1000) do 10 ml anebo použitím roztoku 1:10 000 se první dávka 1 ml (tj. 0,1 mg adrenalinu) pomalu injikuje i.v. (pozor na arytmiie!) za monitorování tepové frekvence a krevního tlaku. Aplikaci adrenalinu je možno opakovat.
- pak substituce objemu tekutiny i.v.  
např. expandery (koloidy), Ringerův laktátový roztok.
- dále glukokortikoidy i.v.  
např. 250 – 1000 mg prednisolonu (nebo ekvivalentní množství jiného glukokortikoidu, např. methylprednisolonu). Aplikaci glukokortikoidů je možno opakovat.

Uvedené dávky platí pro dospělé pacienty s normální tělesnou hmotností; u dětí je nutná úprava dávkování. V závislosti na klinických příznacích přicházejí v úvahu další terapeutické výkony a opatření, např. řízené dýchání, kalcium, antihistaminika. Při oběhové zástavě resuscitace podle obvyklých pravidel.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika s vysokým účinkem, ATC kód C03CA01.

Furosemid je mohutně, rychle a krátce působící kličkové diuretikum. Ve vzestupné části Henleovy kličky inhibuje reabsorpci  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ , a to blokadou iontových carrierů pro tyto ionty. Exkreční frakce sodíku může vystoupit až na 35 % množství sodíku, který přestoupil do glomerulárního filtrátu. Zvýšená exkrece sodíku osmoticky strhne vodu a sekundárně tak vyvolá zvýšenou diurézu a zvýšenou sekreci  $\text{K}^+$  v distálních tubulech. Zvyšuje se i vylučování  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Mg}^{2+}$ . Kromě ztráty uvedených elektrolytů se může snížit vylučování kyseliny močové a může se objevit porucha acidobazické rovnováhy s posunem k metabolické alkalóze.

Furosemid v závislosti na dávce stimuluje renin-angiotensin-aldosteronový systém.

Antihypertenzivní účinek furosemidu je primárně následek sníženého objemu obíhající tekutiny. Při srdeční insuficienci furosemid bezprostředně sníží předtížení (preload) srdce tím, že dilatuje kapacitní cévy (venózní oblast). Předpokladem pro dosažení tohoto účinku je dostatečná funkce ledvin.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se z trávicího ústrojí absorbuje 60 – 70 % furosemidu. U pacientů s chronickou srdeční insuficiencí nebo s nefrotickým syndromem může být absorpce snížena na méně než 30 %.

Zahájení účinku se dá očekávat asi za 30 minut po p.o. podání. Maximální koncentrace v plazmě lze naměřit přibližně za 1 hodinu.

Furosemid se přibližně z 95 % váže na plazmatické bílkoviny. Při insuficienci ledvin se může vazba snížit až o 10 %. Relativní distribuční objem je 0,2 l/kg tělesné hmotnosti (u novorozenců 0,8 l/kg tělesné hmotnosti).

Furosemid se metabolizuje v játrech pouze z malého podílu (přibližně z 10 %) a vylučuje se převážně v nezměněné formě. Dvě třetiny se vylučují ledvinami, jedna třetina žlučí a stolicí.

Při normální funkci ledvin je eliminační poločas zhruba 1 hodina. V terminálních fázích renální insuficience může být delší než 24 hodiny.

### Biologická dostupnost

#### FURORESE 40

Studie biologické dostupnosti provedená v roce 1991 na 36 dobrovolnících mužského pohlaví, ukázala při srovnání s referenčním přípravkem tyto výsledky:

Kritérium	Testovaný přípravek	Referenční přípravek
$C_{\text{max}}$ [ng/ml] Maximální koncentrace v séru	1172,6 ± 467,8	1202,5 ± 451,8
$t_{\text{max}}$ [h] doba dosažení maximální	1,570 ± 1,103	1,583 ± 0,865

koncentrace v séru

AUC (0-t) [ng/ml*h] plocha pod křivkou koncentrace-čas	2618,82 ± 1640,49	2503,46 ± 848,94
---	-------------------	------------------

AUC (0-inf) [ng/ml*h] plocha pod křivkou koncentrace-čas	2811,66 ± 1835,02	2639,11 ± 858,22
---	-------------------	------------------

Jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

---

#### *FURORESE 125*

Studie biologické dostupnosti provedená v roce 1994 na 20 dobrovolnících mužského pohlaví ukázala při srovnání s referenčním přípravkem (v perorálním roztoku) tyto výsledky:

---

Kritérium	Testovaný přípravek	Referenční přípravek
Cmax [ng/ml] Maximální koncentrace v séru	2412 ± 1305	2878 ± 1330
tmax [h] doba dosažení maximální koncentrace v séru	0,95 ± 0,71	0,55 ± 0,15
AUC (0-inf) [ng/ml*h] plocha pod křivkou koncentrace-čas	5537,30 ± 1532,81	4955,77 ± 1234,59

Jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

---

#### *FURORESE 250*

Studie biologické dostupnosti provedená v roce 1995 na 18 dobrovolnících mužského pohlaví ukázala při srovnání s referenčním přípravkem (v perorálním roztoku) tyto výsledky:

---

Kritérium	Testovaný přípravek	Referenční přípravek
Cmax [ng/ml] Maximální koncentrace v séru	3007,54 ± 2182,12	3658,68 ± 1270,76
tmax [h] doba dosažení maximální koncentrace v séru	2,19 ± 1,31	0,93 ± 0,67
AUC (0-inf) + [ng/ml*h] plocha pod křivkou koncentrace-čas	10081,05 ± 3473,48	9969,32 ± 2829,99

+ 16 hodnotitelných dobrovolníků.  
Jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

---

#### *FURORESE 500*

Studie biologické dostupnosti, provedená v roce 1994 na 16 pacientech (13 mužích a 3 ženách) s poruchou renálních funkcí ukázala při srovnání s referenčním přípravkem (v perorálním roztoku) tyto výsledky:

Kritérium	Testovaný přípravek	Referenční přípravek
C <sub>max</sub> [ng/ml] Maximální koncentrace v séru	12793,1 ± 5512,5	11111,2 ± 4856,8
t <sub>max</sub> [h] doba dosažení maximální koncentrace v séru	1,94 ± 0,68	2,06 ± 0,74
AUC (0-inf) + [ng/ml*h] plocha pod křivkou koncentrace-čas	74160,2 ± 31675,2	66573,2 ± 26857,1

+ 16 hodnotitelných dobrovolníků.  
Jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky.

---

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### *Akutní a chronická toxicita*

Viz bod 4.9

#### *Mutagení a tumorigenní potenciál*

V dlouhodobých studiích na myších a potkanech nebyly nalezeny významné náznaky mutageních ani tumorigenních účinků.

#### *Reprodukční toxicita*

Furosemid prostupuje placentou a v pupečnickové krvi dosahuje 100 % koncentrace ve srovnání s koncentrací v krvi matky. Dosud není známo, že by u člověka byly vznikly malformace, které by se daly uvést do vztahu k expozici furosemidu. Pro vyslovení konečného závěru o možném škodlivém ovlivnění embrya a plodu však dosud není k dispozici dostatek zkušeností. Furosemid může u fétu v děloze stimulovat produkci moči. U nedonošených kojenců léčených furosemidem byl popsán vznik urolitiázy. Ve studiích reprodukční toxicity se po vysokých dávkách furosemidu u potkaních fétů vyskytlo snížení počtu diferencovaných renálních glomerulů, u myších a králičích fétů se objevily kosterní abnormality skapuly, humeru a žeber (vyvolané hypokalemií) a hydronefróza.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Furorese 40 mg*

Mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu.

#### *Furorese 125 mg*

Mikrokrytalická celulóza, hypolosa, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, sodná sůl karboxymethylškrobu

#### *Furorese 250 mg*

Mikrokrytalická celuloza, hyprolosa, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

#### *Furorese 500 mg*

Mikrokrytalická celuloza, hyprolosa, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, sodná sůl karboxymethylškrobu.

### **6.2 Inkompatibility**

Dosud nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Intenzivní světelné záření může způsobit žluté zabarvení tablet, které však neovlivní účinnost přípravku.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný PP/Al blistr, příbalová informace v českém jazyce, papírová skládačka.

Velikost balení:

Furorese 40 mg: 20, 50 nebo 100 tablet

Furorese 125 mg: 30, 50 nebo 100 tablet

Furorese 250 mg: 10, 20, 50 nebo 100 tablet

Furorese 500 mg: 20, 50 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

HEXAL AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

Furorese 40 mg: 50/047/99-C

Furorese 125 mg: 50/048/99-C

Furorese 250 mg: 50/049/99-C

Furorese 500 mg: 50/050/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27.1.1999

Datu posledního prodloužení registrace: 8.6.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**21. 5. 2024**