

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Furosemid Medreg
40 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg furosemidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 105 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele, okrúhle tablety, s priemerom približne 8 mm, označené na jednej strane „F 40“ („F“ & „40“ sú oddelené deliacou ryhou) a hladké na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba edémov srdcového pôvodu.

Liečba edémov pečeneového pôvodu.

Liečba edémov obličkového pôvodu (pri nefrotickom syndróme je nevyhnutná liečba primárneho ochorenia).

Artériová hypertenzia.

Furosemid Medreg je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Vždy sa má použiť najnižšia účinná dávka.

U dospelých je odporúčená maximálna denná dávka 1 500 mg pri perorálnom použití. Použitie maximálnej dávky závisí od individuálnej reakcie pacienta.

Dospelí

Edémy srdcového pôvodu

Odporúčaná počiatočná perorálna dávka je 20 mg až 80 mg denne. Táto dávka môže byť upravená podľa potreby na základe odpovede na liečbu. Dennú dávku sa odporúča rozdeliť do dvoch alebo troch individuálnych dávok.

Edémy pečeneového pôvodu

Furosemid sa používa ako doplnenie liečby antagonistami aldosterónu v prípade, ak liečba týmito liečivami nie je dostatočná. Aby sa predišlo komplikáciám ako je ortostatická hypotenzia alebo nerovnováha elektrolytov alebo acido-bázická nerovnováha, dávku je potrebné pozorne titrovať, aby bola počiatočná strata tekutín postupná. U dospelých pacientov ide o dávku, ktorá vedie k strate hmotnosti približne 0,5 kg telesnej hmotnosti denne.

Odporúčaná počiatočná perorálna dávka je 20 mg až 80 mg denne. Táto dávka môže byť upravená v závislosti od získanej odpovede. Táto denná dávka môže byť podaná v jednej dávke alebo rozdelená do viacerých dávok.

Edémy obličkového pôvodu

Nátriuretická odpoveď na furosemid závisí od viacerých faktorov, vrátane závažnosti zlyhávania obličiek a rovnováhy sodíka. Z tohto dôvodu nie je možné presne odhadnúť účinok dávky. U pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek je potrebné dávku titrovať opatrne, aby bol odtok edému postupný. U dospelých to znamená dávku, ktorá vedie k strate približne 2 kg telesnej hmotnosti (približne 280 mmol Na⁺) denne.

Odporúčaná počiatočná perorálna dávka je 40 mg až 80 mg denne. Ak je to potrebné, dávka môže byť upravená na základe odpovede na liečbu. Denná dávka môže byť podaná v jednej dávke alebo rozdelená do dvoch individuálnych dávok. U pacientov podstupujúcich dialýzu je zvyčajná udržiavacia perorálna dávka 250 mg až 1 500 mg denne.

Edém v súvislosti s nefrotickým syndrómom

Odporúčaná počiatočná dávka je 40 mg až 80 mg podávaná denne. Táto dávka môže byť upravená podľa potreby na základe odpovede na liečbu. Denná dávka môže byť podaná v jednej dávke alebo rozdelená do viacerých dávok.

Artérová hypertenzia

Zvyčajná udržiavacia dávka je 20 mg až 40 mg denne. V prípade hypertenzie spojennej s chronickým zlyhávaním obličiek môžu byť potrebné vyššie dávky.

Furosemid môže byť použitý samostatne alebo v kombinácii s inými antihypertenzívnymi liečivami.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

U detí má byť dávka znížená v závislosti od telesnej hmotnosti, s odporúčanou dávkou 2 mg/kg až maximálne 6 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávka nemá presiahnuť 40 mg denne.

Starší pacienti

Perorálna počiatočná dávka je 20 mg/deň, ktorá sa postupne zvyšuje až do požadovanej odpovede.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehĺtnuť celé a zapíť tekutinou na prázdny žalúdok.

Dĺžka liečby závisí od terapeutických indikácií a je stanovená lekárom pre každého pacienta individuálne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pacienti alergickí na sulfónamidy (napr. sulfónamidové antibiotiká alebo deriváty sulfonfylmočoviny) môžu mať skríženú senzitivitu na furosemid.
- Hypovolémia alebo dehydratácia.
- Zlyhávanie obličiek s anúriou, ktoré nereaguje na liečbu furosemidom.
- Závažná hypokaliémia (pozri časť 4.8).
- Závažná hyponatriémia.
- Hepatická kóma alebo prekóma súvisiaca s hepatálnou encefalopatiou.

- Laktácia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je potrebné zabezpečiť vylučovanie moču. U pacientov s poruchou odtoku moču (napr. pacienti so zmenami vyprázdňovania močového mechúra, hyperpláziou prostaty alebo zúžením močovodu) môže zvýšená tvorba moču spôsobiť alebo zhoršiť ťažkosti. Preto je týchto pacientov potrebné starostlivo sledovať – najmä v počiatočných štádiách liečby.

Liečba Furosemidom Medreg vyžaduje pravidelný lekársky dohľad, a je potrebné zvlášť dôkladné sledovanie v prípade:

- pacientov s hypotenziou,
- pacientov s osobitným rizikom výrazného poklesu tlaku krvi, napr. pacienti s významnou stenózou koronárnych artérií alebo krvných ciev zásobujúcich mozog,
- pacientov s manifestným alebo latentným diabetom mellitus,
- pacientov s dnou,
- pacientov s hypoproteinémiou, napr. spojenou s nefrotickým syndrómom (účinnok furosemidu môže byť oslabený a jeho ototoxicita zvýšená). Je potrebná opatrná titrácia dávky.
- pacientov s hepatorenálnym syndrómom, t.j. s funkčným zlyhávaním obličiek spojeným so závažným ochorením pečene,
- u predčasne narodených detí (riziko vzniku nefrokalcinózy/nefrolitiázy; majú sa sledovať renálne funkcie a má sa vykonať sonografia obličiek).

Symptomatická hypotenzia môže viesť k závratu, mdlobám alebo strate vedomia u pacientov liečených furosemidom, a to hlavne u starších pacientov, pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré môžu spôsobovať hypotenziu a u pacientov s inými zdravotnými ťažkosťami, ktoré predstavujú riziko výskytu hypotenzie.

U väčšiny pacientov sa odporúča pravidelne monitorovať sérové hladiny sodíka a draslíka a taktiež kreatínu počas liečby furosemidom. Zvlášť starostlivé sledovanie sa vyžaduje u pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja nerovnováhy elektrolytov, alebo v prípade ďalšej výraznej straty tekutín (napr. vracanie, hnačka a intenzívne potenie). Hypovolémia alebo dehydratácia, ako aj všetky významné elektrolytové a acido-bázické poruchy musia byť upravené. Aby sa to dosiahlo, môže byť potrebné prerušiť liečbu furosemidom.

Súbežné užívanie s risperidónom

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s risperidónom u starších pacientov s demenciou sa pozorovala vyššia incidencia mortality u tých, ktorí boli liečení furosemidom súbežne s risperidónom (7,3%; medián veku: 89 rokov, vekové rozpätie: 75 – 97 rokov) v porovnaní s pacientmi liečenými samotným risperidónom (3,1%; medián veku: 84 rokov, vekové rozpätie: 70 – 96 rokov) alebo samotným furosemidom (4,1%; medián veku: 80 rokov, vekové rozpätie: 67 – 90 rokov). Súbežné užívanie risperidónu a iných diuretík (najmä tiazidových diuretík užívaných v nízkych dávkach) nebolo spojené s podobnými zisteniami.

Nebol identifikovaný žiadny patofyziologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval tento výskyt, a nebol pozorovaný konzistentný vzorec pre príčinu smrti. Pred rozhodnutím o použití tohto lieku je však potrebná opatrnosť, a je potrebné vziať do úvahy riziká a prínosy tejto kombinácie alebo súbežnej liečby inými silnými diuretikami. Nezistil sa zvýšený výskyt úmrtnosti u pacientov užívajúcich súbežne s risperidónom ďalšie diuretiká. Bez ohľadu na liečbu, dehydratácia bola faktorom celkového rizika úmrtnosti, a preto sa jej treba vyhnúť u pacientov s demenciou (pozri časť 4.3).

Existuje možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového *lupusu erythematosus*.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neodporúčané kombinácie:

Chlóralhydrát

V ojedinelých prípadoch môže intravenózne podanie furosemidu do 24 hodín po podaní chlóralhydrátu viesť k začervenaniam, úzkosti, nevoľnosti, zvýšenému krvnému tlaku a tachykardii. Z tohto dôvodu sa súbežné použitie furosemidu a chlóralhydrátu neodporúča.

Aminoglykozidové antibiotiká a iné ototoxické liečivá

Furosemid môže zosilniť ototoxický účinok aminoglykozidových antibiotík, ako je kanamycín, gentamicín a tobramycín, alebo iných ototoxických liečiv. Tento typ liečiv by sa mal používať súbežne s furosemidom, iba ak to podporujú dostatočne závažné klinické dôvody, pretože sa môže vyskytnúť nevratné poškodenie sluchu.

Opatrnosť pri užívaní:

Cisplatina

V prípade súbežného podávania cisplatiny a furosemidu existuje riziko ototoxického účinku. Okrem toho sa nefrotoxicita cisplatiny môže zvýšiť, ak sa furosemid nepodáva v nízkych dávkach (napríklad 40 mg pacientom s normálnou funkciou obličiek) a s pozitívnou rovnováhou tekutín, ak sa používa na dosiahnutie forsírovanej diurézy počas liečby cisplatinou.

Sukralfát

Furosemid podávaný perorálne a sukralfát sa nemajú podávať v intervaloch kratších alebo rovných 2 hodinám medzi nimi, pretože sukralfát znižuje absorpciu furosemidu z čreva, a tým znižuje jeho účinok.

Lítium

Vylučovanie solí lítia je znížené furosemidom, čo môže spôsobiť zvýšenie hladín lítia v sére, a tým vedie k zvýšenému riziku toxicity súvisiacej s litiom vrátane zvýšeného rizika kardiotoxických a neurotoxických účinkov lítia.

Preto sa odporúča starostlivo sledovať hladinu lítia u pacientov liečených touto kombináciou.

Inhibítory ACE/antagonisty receptorov angiotenzínu II

U pacientov užívajúcich diuretiká sa môže vyskytnúť výrazná hypotenzia a porucha funkcie obličiek, vrátane prípadov zlyhania obličiek, najmä pri prvom podaní alebo po prvom podaní vysokých dávok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE inhibítory) alebo antagonistov receptorov angiotenzínu II.

Je potrebné vziať do úvahy možnosť dočasného prerušenia podávania furosemidu alebo aspoň zníženia dávky počas troch dní pred začatím liečby alebo zvýšenia dávky inhibítorov ACE alebo antagonistov receptora angiotenzínu II.

Risperidón

Pred rozhodnutím o použití tohto lieku je potrebné venovať pozornosť rizikám a prínosom kombinácie alebo súbežnej liečby furosemidom alebo inými silnými diuretikami. Pozri časť 4.4. kvôli zvýšenej úmrtnosti u starších pacientov s demenciou súbežne liečených risperidónom.

Levotyroxín

Vysoké dávky furosemidu môžu inhibovať väzbu hormónov štítnej žľazy na proteínové nosiče, čo môže následne viesť k počiatočnému prechodnému zvýšeniu voľných hormónov štítnej žľazy a následnému poklesu celkových hladín hormónov štítnej žľazy. Hladina hormónov štítnej žľazy sa má monitorovať.

Aliskirén

Aliskirén znižuje plazmatickú koncentráciu perorálne podaného furosemidu. Pri súbežnej liečbe aliskirénom sa pri začatí liečby a úprave dávky odporúča sledovať diuretický účinok furosemidu.

Je potrebné vziať do úvahy:

Nesteroidné antiflogistiká

Súbežné podávanie nesteroidných antiflogistík, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, môže znížiť účinok furosemidu. U dehydratovaných alebo hypovolemických pacientov môžu nesteroidné antiflogistiká spôsobiť akútne zlyhanie obličiek. Toxicita salicylátov môže byť furosemidom zvýšená.

Fenytoín

Súbežná liečba fenytoínom môže mať za následok oslabenie účinku furosemidu.

Kortikosteroidy/karbenoxolón/laxatíva/sladké drierko

Užívanie kortikosteroidov, karbenoxolónu alebo sladkého drierka vo veľkom množstve a dlhodobé užívanie laxatív môže zvýšiť riziko vzniku hypokaliémie.

Srdcové glykozidy a lieky predlžujúce interval QT

Niektoré zmeny elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia) môžu zvýšiť toxicitu niektorých liekov (ako sú srdcové glykozidy a liečivá, ktoré indukujú syndróm predĺženia intervalu QT).

Antihypertenzíva

Ak sa súbežne s furosemidom podávajú antihypertenzíva, diuretiká alebo iné lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak, je potrebné predpokladať výraznejší pokles krvného tlaku.

Probenecid/metotrexát

Probenecid, metotrexát a ďalšie liečivá, ktoré podobne ako furosemid podliehajú významnej renálnej tubulárnej sekrécii, môžu znížiť účinok furosemidu. Naopak, furosemid môže znižovať renálnu elimináciu týchto liečiv. V prípade liečby vysokými dávkami (najmä ak sa furosemid a aj iné lieky podávajú vo vysokých dávkach) to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií a zvýšenému riziku nežiaducich účinkov spojených s furosemidom alebo so súbežnou liečbou.

Antidiabetiká/sympatomimetiká/teofylín

Účinok antidiabetík a sympatomimetík zvyšujúcich krvný tlak (ako je adrenalín, noradrenalín) môže byť znížený. Môžu sa zvýšiť liečebné účinky svalových relaxancií alebo teofylínu.

Nefrotoxické liečivá

Môže dôjsť k zvýšeniu škodlivého účinku nefrotoxických liečiv na obličky.

Cefalosporíny

U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu furosemidom a vysokými dávkami niektorých cefalosporínov sa môže rozvinúť poškodenie obličiek.

Cyklosporín A

Súbežné používanie cyklosporínu A a furosemidu je spojené so zvýšeným rizikom dnavej artritídy sekundárne k hyperurikémii vyvolanej furosemidom a rizikom zhoršenia vylučovania urátov obličkami spojené s cyklosporínom.

Rádiokontrastné látky

U pacientov s rizikom rádiokontrastnej nefropatie liečených furosemidom došlo po podaní rádiokontrastných látok k vyššiemu výskytu zhoršenia funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s vysokým rizikom, ktorí pred podaním rádiokontrastných látok dostali iba intravenóznou hydratáciu.

Jedlo

Spôsob, akým furosemid je alebo nie je ovplyvňovaný príjmom potravy a rozsah tejto interakcie závisia od príslušnej liekovej formy. Odporúča sa užívať perorálne liekové formy nalačno.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Furosemid prechádza placentárnou bariérou. Počas tehotenstva sa má furosemid používať iba v nevyhnutných prípadoch. Liečba furosemidom počas tehotenstva vyžaduje sledovanie rastu plodu.

Dojčenie

Počas dojčenia je potrebné vziať do úvahy, že furosemid prechádza do materského mlieka, čo môže inhibovať tvorbu mlieka. Liečba furosemidom u dojčiacich žien je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3) a ženy by nemali dojčiť, ak sú liečené furosemidom.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch furosemidu na plodnosť u ľudí. Štúdie na zvieratách neodhalili vplyv na fertilitu pri liečbe furosemidom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nepriaznivé účinky (napr. výrazné a nežiaduce zníženie krvného tlaku) môžu mať vplyv na schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, v dôsledku čoho predstavujú riziko v situáciách, keď sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov).

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencie sú odvodené z údajov z literatúry, ktoré sa odkazujú do štúdií, v ktorých sa furosemid použil celkovo u 1 387 pacientov v akejkoľvek dávke a indikácii. V prípadoch, keď bola kategória frekvencií pre ten istý nepriaznivý účinok odlišná, bola vybraná kategória s najvyššou frekvenciou.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté:	hemokoncentrácia
Menej časté:	trombocytopénia
Zriedkavé:	eozinofília, leukopénia
Veľmi zriedkavé:	hemolytická anémia, aplastická anémia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé:	závažné anafylaktické a anafylaktoidné reakcie akým je anafylaktický šok
Neznáme:	exacerbácia alebo aktivácia systémového <i>lupusu erythematosus</i>

Poruchy metabolizmu a výživy (pozri časť 4.4)

Veľmi časté:	nerovnováha elektrolytov (vrátane symptomatickej), dehydratácia a hypovolémia (najmä u starších pacientov), zvýšená hladina kreatinínu a triacylglycerolov v krvi
Časté:	hyponatriémia a hypochlorémia, hypokaliémia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a záchvaty dny, zvýšený objem moču
Menej časté:	porucha glukózovej tolerancie, môže sa prejaviť latentný <i>diabetes mellitus</i> (pozri časť 4.4)
Neznáme:	hypokalciémia, hypomagneziémia, zvýšená hladina močoviny v krvi, metabolická alkalóza, Pseudo-Bartterov syndróm (v súvislosti s nadmerným užívaním a/alebo pri dlhodobej liečbe furosemidom)

Poruchy nervového systému

Časté:	hepatálna encefalopatia u pacientov s hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.3)
Zriedkavé:	parestézie

Neznáme: závrat, mdloby a strata vedomia (spôsobená symptomatickou hypotenziou alebo inými príčinami), bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: poruchy sluchu (zväčša reverzibilné) najmä u pacientov s renálnou insuficienciou alebo hypoproteinémiou (napr. pri nefrotickom syndróme)

Zriedkavé: strata sluchu (niekedy ireverzibilná), tinitus

Poruchy ciev

Zriedkavé: vaskulitída

Neznáme: trombóza

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: nauzea

Zriedkavé: vracanie, hnačka

Veľmi zriedkavé: akútna pankreatitída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Veľmi zriedkavé: cholestáza, zvýšenie transamináz

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: pruritus, urtikária, vyrážka, bulózne exantém, multiformný erytém, pemfigoid, exfoliatívna dermatitída, purpura, fotosenzitívne reakcie

Neznáme: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), lichenoidná vyrážka

Poruchy kostrovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: boli hlásené prípady rabdomyolýzy, často v súvislosti so závažnou hypokaliémiou (pozri časť 4.3)

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: tubulointerstiálna nefritída

Neznáme: zvýšená hladina sodíka v moči, zvýšená hladina chloridov v moči, retencia moču (u pacientov s čiastočnou obštrukciou vylučovania moču (pozri časť 4.4)), nefrokalcinóza a/alebo nefrolitiáza u predčasne narodených detí (pozri časť 4.4), renálne zlyhanie (pozri časť 4.5)

Tehotenstvo, puerperium and perinatálne stavy

Neznáme: zvýšené riziko otvoreného *ductus arteriosus* u predčasne narodených detí liečených furosemidom počas prvých týždňov života

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: horúčka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania

Klinický obraz akútneho alebo chronického predávkovania závisí od rozsahu straty vody a elektrolytov (napr. hypovolémia, dehydratácia, hemokoncentrácia, srdcová arytmia vrátane atrioventrikulárnej blokády a fibrilácie komôr). Medzi symptómy týchto zmien patrí: ťažká hypotenzia

(a progresia do šoku), akútne zlyhanie obličiek, trombóza, delíriové stavy, flacidná paralýza, apatia a zmätenosť.

Liečba

Špecifické antidotum furosemidu nie je známe. Ak od užitia uplynul iba krátky čas, je možné pokúsiť sa obmedziť rozsiahlejšiu systémovú absorpciu liečiva pomocou opatrení, ako je gastrická laváž alebo iné, ktoré sú určené na zníženie absorpcie (napr. použitie aktívneho uhlia).

Klinicky relevantné zmeny rovnováhy vody a elektrolytov musia byť upravené. V spojení s prevenciou a liečením závažných komplikácií vznikajúcich v dôsledku nerovnováhy a iných účinkov na organizmus, tieto nápravné opatrenia môžu vyžadovať intenzívne všeobecné a špecifické lekárske sledovanie, ako aj terapeutické opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretiká, sulfónamidy samotné
ATC kód: C03CA01

Mechanizmus účinku

Furosemid Medreg, s obsahom liečiva furosemid, je silné kľúčkové diuretikum s relatívne rýchlym nástupom účinku. Z farmakologického hľadiska furosemid inhibuje kotransportný systém (reabsorpciu) elektrolytov Na^+ , K^+ a 2Cl^- , ktorý je lokalizovaný na membráne lumenálnej bunky v ascendentnom ramienku Henleho kľúčky. V dôsledku toho saluretická účinnosť furosemidu závisí od prieniku lieku do lumenu tubulu prostredníctvom aniónového transportného mechanizmu. Diuretický účinok vyplýva z inhibície reabsorpcie chloridu sodného v tomto úseku Henleho kľúčky. Následkom toho frakcia vylúčeného sodíka môže vzrásť na 35 % glomerulárnej filtrácie sodíka. Sekundárne účinky zvýšenej eliminácie sodíka sú zvýšenie vylučovania moču a zvýšenie sekrécie draslíka v distálnom tubule. Vylučovanie vápnikových a horčíkových iónov je tiež zvýšené.

Furosemid narušuje mechanizmus tubuloglomerulárnej spätnej väzby v *macule densa*, takže nie je oslabená saluretická aktivita. Furosemid spôsobuje od dávky závislú stimuláciu systému renín-angiotenzín-aldosterón.

V prípade zlyhávania srdca furosemid vyvoláva akútne zníženie „preloadu“ srdca (zvýšením kapacity krvných ciev). Zdá sa, že tento skorý účinok na cievy je sprostredkovaný prostaglandínmi a predpokladá primeranú funkciu obličiek s aktiváciou systému renín-angiotenzín a zachovanú syntézu prostaglandínov. Taktiež kvôli svojmu nátriuretickému účinku furosemid znižuje reaktivitu ciev na katecholamíny, ktorá je zvýšená u pacientov s hypertenziou.

Antihypertenzívny účinok furosemidu sa prisudzuje zvýšeniu vylučovania sodíka, zníženiu objemu krvi a odpovedi hladkej svaloviny ciev na vazokonstrikčné podnety.

Farmakodynamické účinky

Diuretický účinok furosemidu sa prejaví do 15 minút po intravenóznom podaní dávky a do 1 hodiny po perorálnom podaní.

Od dávky závislý vzostup diurézy a nátriurézy bol zistený u zdravých osôb, ktorým sa podával furosemid (dávky medzi 10 mg a 100 mg). Trvanie účinku u zdravých osôb po intravenóznom podaní dávky 20 mg furosemidu je približne 3 hodiny a 3 až 6 hodín po perorálnom podaní dávky 40 mg.

U chorých pacientov vzťah medzi tubulárnou koncentráciou (voľného) furosemidu v neviazanej forme (určený rýchlosťou vylučovania furosemidu močom) a jeho nátriuretickým účinkom je graficky znázornený sigmoidnou krivkou, s minimálnou rýchlosťou účinného vylučovania približne 10 mikrogramov za minútu. V dôsledku toho je kontinuálna infúzia furosemidu účinnejšia ako

opakované bolusové injekcie. Okrem toho nad určitú dávku podanú vo forme bolusu účinky lieku už významne nevzrastajú. Účinnosť furosemidu je znížená v prípadoch zníženej tubulárnej sekrécie alebo v prípadoch intratubulárnej väzby liečiva na albumín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Furosemid sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a $t_{\max}$ je 1 až 1,5 hodiny. Absorpcia liečiva naznačuje veľkú intra- a interindividuálnu variabilitu.

Biologická dostupnosť furosemidu u zdravých dobrovoľníkov je pri tabletách približne 50 % až 70 %. V prípade pacientov je biologická dostupnosť lieku ovplyvnená viacerými faktormi, vrátane sprievodných ochorení, ktoré sú schopné znížiť biologickú dostupnosť o 30 % (napríklad v prípade nefrotického syndrómu).

Skutočnosť, že absorpcia furosemidu môže byť ovplyvnená príjmom potravy a rozsah tohto vplyvu sa zdá byť závislý od príslušnej liekovej formy.

Distribúcia

Distribučný objem furosemidu je 0,1 až 1,2 litra na kg telesnej hmotnosti. Distribučný objem môže byť vyšší v závislosti od typu sprievodného ochorenia.

Väzba na plazmatické bielkoviny (väčšinou na albumín) je vyššia ako 98 %.

Biotransformácia a eliminácia

Furosemid sa vylučuje väčšinou v nekonjugovanej forme, hlavne sekréciou na úrovni proximálneho tubulu. Glukurónový metabolit furosemidu predstavuje 10 % až 20 % látok vylúčených močom.

Zvyšná dávka sa vylučuje stolicou, pravdepodobne po biliárnej sekrécii.

Furosemid sa vylučuje do materského mlieka. Prechádza placentárnou bariérou a pomaly prestupuje do plodu. Furosemid dosahuje podobné koncentrácie u matky, plodu alebo novorodenca.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V prípade zlyhania obličiek je eliminácia furosemidu pomalšia a jeho polčas je predĺžený, terminálny polčas môže u pacientov so závažným zlyhávánímobličiek dosiahnuť 24 hodín.

V prípade nefrotického syndrómu vedie nižšia koncentrácia plazmatických proteínov k zvýšeným koncentráciám nekonjugovaného (voľného) furosemidu. Na druhej strane je účinnosť furosemidu u týchto pacientov znížená v dôsledku väzby na intratubulárny albumín a zníženej tubulárnej sekrécie.

Furosemid je slabo dialyzovateľný u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu alebo nepretržitú ambulantnú peritoneálnu dialýzu.

Porucha funkcie pečene

V prípade zlyhávania pečene sa polčas furosemidu zvyšuje o 30 % až 90 %, hlavne z dôvodu väčšieho distribučného objemu. Okrem toho je v tejto skupine pacientov veľká variabilita farmakokinetických parametrov.

Kongestívne zlyhávanie srdca, závažná hypertenzia, starší pacienti

Eliminácia furosemidu je pomalšia u pacientov s kongestívnym zlyháváním srdca, závažnou hypertenziou alebo u starších pacientov v dôsledku zníženej funkcie obličiek.

Predčasne narodené deti a novorodenci

V závislosti od zrelosti obličiek môže byť eliminácia furosemidu pomalšia. Metabolizmus liečiva sa znižuje aj v prípade detí s nedostatočnou kapacitou glukoronizácie. Terminálny polčas je menej ako 12 hodín u detí starších ako 33 týždňov od počatia. U dvojmesačných a starších detí je terminálny klírens rovnaký ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie vykonané po perorálnom a intravenóznom podaní furosemidu niekoľkým druhom hlodavcov a psov preukázali nízku akútnu toxicitu.

Perorálna LD₅₀ je medzi 1 050 a 4 600 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a potkanov a 243 mg/kg telesnej hmotnosti u morčiat.

U psov je perorálna LD₅₀ asi 2 000 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom LD₅₀ i.v. je viac ako 400 mg/kg telesnej hmotnosti.

Chronická toxicita

Podávanie furosemidu počas 6 a 12 mesiacov potkanom a psom ukázalo zmeny obličiek (vrátane fokálnej fibrózy a kalcifikácie) v skupinách s vyššími dávkami (10 až 20-násobok terapeutической dávky u ľudí).

Ototoxicita

Furosemid môže interferovať s transportnými procesmi vo vaskulárnom páse vnútorného ucha, čo môže viesť k poruchám sluchu – zvyčajne reverzibilným.

Karcinogenita

Furosemid v koncentrácii približne 200 mg/kg telesnej hmotnosti (14 000 ppm) denne sa podával potkanom a samiciam myší po dobu 2 rokov súčasne s ich stravou. U myší bol zistený zvýšený výskyt adenokarcinómu prsníka, ale nie u potkanov. Táto dávka je podstatne vyššia ako terapeutická dávka podávaná ľudským pacientom. Ďalej boli tieto nádory morfológicky identické so spontánne sa vyskytujúcimi nádormi pozorovanými u 2 % až 8 % kontrolných zvierat.

Okrem toho je nepravdepodobné, že tento výskyt nádorov je pre liečbu ľudí relevantný. V skutočnosti neexistujú dôkazy o zvýšenom výskyte adenokarcinómu prsníka u ľudí po použití furosemidu. Na základe epidemiologických štúdií nie je možné klasifikovať furosemid z hľadiska karcinogenity u ľudí.

V štúdií karcinogenity sa potkanom podávali denné dávky furosemidu rádovo 15 a 30 mg/kg telesnej hmotnosti. Samce potkanov v skupine s dávkou 15 mg/kg, ale nie v skupine s dávkou 30 mg/kg, vykazovali zanedbateľný nárast neobvyklých nádorov. Tieto prípady sa považovali za zriedkavé.

Karcinogenéza močového mechúra vyvolaná nitrózoamínmi u potkanov nepreukázala žiadny dôkaz o tom, že by furosemid bol faktorom podporujúcim karcinogézu.

Mutagenita

V *in vitro* testoch uskutočňovaných na bunkách baktérií a cicavcov sa získali pozitívne aj negatívne výsledky. Indukcia genetických a chromozómových mutácií sa však pozorovala až vtedy, keď furosemid dosiahol cytotoxické koncentrácie.

Reprodukčná toxicita

Furosemid nemal negatívny vplyv na plodnosť u samcov a samic potkanov pri denných dávkach 90 mg/kg telesnej hmotnosti, ani u samcov a samic myší pri denných dávkach 200 mg/kg telesnej hmotnosti podávaných perorálne.

Po liečbe furosemidom sa nezistili žiadne embryotoxické alebo teratogénne účinky na rôzne druhy cicavcov, vrátane myší, potkanov, mačiek, králikov a psov.

U potomkov potkanov liečených 75 mg furosemidu na kg telesnej hmotnosti počas 7. – 11. a 14. – 18. gestačného dňa bolo popísané oneskorené dozrievanie obličiek – zníženie počtu diferencovaných glomerulov.

Furosemid prechádza placentárnou bariérou a dosahuje 100 % koncentrácie v sére matky v pupočníku. Doteraz neboli u ľudí zistené žiadne malformácie, ktoré by mohli súvisieť s expozíciou furosemidu.

Dosiaľ však nie sú dostatočné skúsenosti na to, aby bolo možné jednoznačne posúdiť možné škodlivé účinky na embryo/plod. Produkcia moču plodu môže byť stimulovaná intrauterinne.

Po liečbe furosemidom u predčasne narodených detí sa vyskytli prípady urolitiázy a nefrokalcinózy.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinky furosemidu na deti pri užívaní spolu s materským mliekom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
kukuričný škrob, predželatinovaný
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, papierová škatuľka

Veľkosti balenia: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 a 100 tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0032/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. februára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. decembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026