

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Furosemid Kabi 20 mg/2 ml
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 2 ml ampulka obsahuje 20 mg furosemidu, čo zodpovedá 10 mg furosemidu na 1 ml.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 3,7 mg sodíka na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry bezfarebný až takmer bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Edémy a/alebo ascites podmienené chorobami srdca alebo pečene.
- Edémy podmienené chorobami obličiek (pri nefrotickom syndróme je liečba primárne zameraná na základné ochorenie).
- Pľúcny edém (napr. pri akútnom zlyhaní srdca).
- Hypertenzná kríza (okrem ďalších terapeutických zásahov)

Parenterálne podanie furosemidu je indikované na použitie v prípadoch, kde sa vyžaduje okamžitá a účinná diuréza alebo kde perorálne podanie nie je možné alebo nie je účinné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Vždy má byť použitá najnižšia dávka, pri ktorej je dosiahnutý požadovaný účinok.

Trvanie liečby má byť určené lekárom a má byť primerané typu a závažnosti ochorenia.

Parenterálne podanie furosemidu je indikované v prípadoch, keď perorálne podanie nie je možné alebo nie je účinné (napríklad v prípadoch zníženej črevnej absorpcie), alebo keď sa požaduje rýchly účinok. V prípadoch, keď sa používa parenterálne podanie, odporúča sa prechod na perorálne podávanie hneď, ako je to možné.

Na dosiahnutie optimálnej účinnosti a potlačenie kontraregulácie sa vo všeobecnosti uprednostňuje kontinuálna infúzia furosemidu pred opakovanými bolusovými injekciami.

Ak nie je uskutočniteľná kontinuálna infúzia furosemidu pre následnú liečbu po jednej alebo viacerých akútnych bolusových dávkach, uprednostňuje sa následný režim s nízkymi dávkami podávanými v krátkych intervaloch (približne 4 hodiny) pred režimom s vysokými bolusovými dávkami v dlhších intervaloch.

Intravenózne podanie furosemidu musí byť pomalé; nesmie sa prekročiť rýchlosť 4 mg za minútu a nikdy sa nesmie podávať spolu s inými liekmi tou istou striekačkou.

Intramuskulárne podanie sa musí obmedziť na výnimočné prípady, keď nie je možné perorálne ani intravenózne podanie. Treba zdôrazniť, že intramuskulárna injekcia nie je vhodná na liečbu akútnych stavov, ako pľúcny edém.

Ak lekár neurčí inak, odporúčaná počiatočná dávka pre dospelých a *mladistvých* starších ako 15 rokov je od 20 do 40 mg (1 alebo 2 ampulky) *intravenóznym (alebo vo výnimočných prípadoch intramuskulárnym)* podaním; maximálna dávka kolíše v závislosti od individuálnej odpovede. Ak sú potrebné vyššie dávky, majú byť zvyšované po 20 mg prírastkoch a nemajú byť podávané častejšie ako každé dve hodiny.

Maximálna odporúčaná denná dávka furosemidu u dospelých je 1500 mg.

Úbytok hmotnosti vyvolaný zvýšenou diurézou nesmie prekročiť 1 kg/deň.

Pediatrická populácia

Deti a mladiství (do 18 rokov):

Intravenózne podávanie furosemidu deťom a mladistvým mladším ako 15 rokov sa odporúča len vo výnimočných prípadoch.

Dávkovanie sa prispôsobuje telesnej hmotnosti a odporúčaná dávka sa pohybuje od 0,5 do 1 mg/kg telesnej hmotnosti za deň až po maximálnu celkovú dennú dávku 20 mg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (**sérový kreatinín > 5 mg/dl**) sa odporúča neprekročiť rýchlosť infúzie 2,5 mg za minútu.

Starší pacienti:

Platia tu odporúčania na dávkovanie pre dospelých, no u starších ľudí sa furosemid zvyčajne eliminuje pomalšie. Odporúčaná počiatočná dávka je 20 mg/deň, ktorá sa postupne zvyšuje až do dosiahnutia požadovanej odpovede.

Odporúčané dávkovanie v špeciálnych prípadoch

U dospelých sa dávka odvodzuje od nasledovných stavov:

Edém súvisiaci s chronickým a akútnym kongestívnym zlyhaním srdca

Odporúčaná úvodná dávka je 20 až 40 mg denne. Táto dávka sa môže prispôbiť podľa odpovede pacienta, ak je to nevyhnutné. Dávka sa má podávať v dvoch alebo troch individuálnych dávkach za deň pri chronickom kongestívnom zlyhaní srdca a ako bolus pri akútnom kongestívnom zlyhaní srdca.

Edém súvisiaci s ochorením obličiek

Odporúčaná úvodná dávka je 20 až 40 mg denne. Táto dávka sa môže prispôbiť podľa odpovede, ak je to nevyhnutné. Celková denná dávka môže byť podaná jednorazovo alebo vo viacerých dávkach počas dňa.

Ak toto nevedie k optimálnemu vzostupu vylučovania tekutín, furosemid sa musí podať v kontinuálnej intravenózne infúzii s počiatočnou rýchlosťou od 50 až 100 mg za hodinu.

Pred začatím podávania furosemidu musí byť upravená hypovolémia, hypotenzia a acidobázická a elektrolytová nerovnováha.

U dialyzovaných pacientov obvyklá udržiavacia dávka kolíše od 250 mg do 1500 mg denne.

U pacientov s nefrotickým syndrómom musí byť dávkovanie stanovené s opatrnosťou, kvôli riziku vyššej incidencie nežiaducich udalostí.

Hypertenzná kríza (okrem iných terapeutických opatrení)

Odporúčaná úvodná dávka pri hypertenznej kríze je 20 až 40 mg podaná ako bolus intravenóznou injekciou. Táto dávka môže byť prispôbena odpovedi, ak je to nevyhnutné.

Edém súvisiaci s ochorením pečene

Ak je intravenózna liečba nevyhnutne potrebná, úvodná dávka sa má pohybovať od 20 do 40 mg. Táto dávka sa má prispôbiť odpovedi, ak je to nevyhnutné. Celková denná dávka sa môže podávať jednorázovo alebo vo viacerých dávkach.

Furosemid sa môže použiť v kombinácii s antagonistami aldosterónu v prípadoch, keď tieto látky nie sú v monoterapii účinné. Aby sa zabránilo komplikáciám, ako sú ortostatická neznášanlivosť alebo acidobázická a elektrolytická nerovnováha alebo hepatálna encefalopatia, musí sa dávka starostlivo upraviť tak, aby sa dosiahol postupný úbytok tekutín.

Táto dávka môže spôsobiť u dospelých denný úbytok telesnej hmotnosti približne o 0,5 kg.

Príčný edém (pri akútnom zlyhaní srdca)

Úvodná dávka, ktorá sa podáva intravenóznou injekciou je 40 mg furosemidu. Ak to stav pacienta vyžaduje, po 30-60 minútach sa podáva ďalšia injekcia s 20 až 40 mg furosemidu.

Furosemid sa má používať popri iných terapeutických opatreniach.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne alebo intravenózne podanie.

Inštrukcie na zriedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Precitlivosť na sulfónamidy (napr. sulfónylmočovina alebo antibiotiká zo sulfónamidovej skupiny).
- Zlyhanie obličiek s oligoanúriou, ktorá nereaguje na furosemid.
- Zlyhanie obličiek ako následok otravy nefrotoxickými alebo hepatotoxickými látkami.
- Prekomatózny a komatózny stav spojený s hepatálnou encefalopatiou.
- Závažná hypokaliémia (pozri časť 4.8).
- Závažná hyponatriémia.
- Hypovolémia s alebo bez hypotenzie.
- Dehydratácia.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starostlivé monitorovanie sa požaduje v nasledovných prípadoch:

- Pacienti s čiastočnou obštrukciou výtoku moču (napr. pacienti s hypertrofiou prostaty). Výtok moču musí byť zabezpečený.

- Pacienti s hypotenziou alebo so zvýšeným rizikom poklesu krvného tlaku (pacienti so stenózou koronárnej alebo mozgovej artérie).
- Pacienti s manifestným alebo latentným diabetom mellitus alebo nestálosťou glykémie (pravidelné monitorovanie hladín krvnej glukózy je nevyhnutné).
- Pacienti s dnou a hyperurikémiou (pravidelné monitorovanie hladín kyseliny močovej v sére je nevyhnutné).
- Pacienti s ochorením pečene alebo hepatorenálnym syndrómom (porucha funkcie obličiek pridružené k závažnému ochoreniu pečene).
- Hypoproteinémia (v spojení s nefrotickým syndrómom, účinok furosemidu môže byť znížený a jeho ototoxicita zvýšená).
- Súčasné podávanie so soľami lítia (vyžaduje sa monitorovanie litémie, pozri časť 4.5).
- Akútna porfýria (používanie diuretik u akútnej porfýrie sa považuje za neisté a má sa vykonávať s opatrnosťou).
- Nedonosené deti (možný vývin nefrokalcinózy/nefrolitiázy; musia byť monitorované renálne funkcie a uskutočnená renálna ultrasonografia). U nedonosených detí so syndrómom dychovej tiesne môže diuretická liečba furosemidom v priebehu prvých týždňov života zvýšiť riziko perzistencie *ductus arteriosus Botalli*.
- NSAID môžu antagonizovať diuretický účinok furosemidu a iných diuretik. Použitie NSAID s diuretikami môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

Vyžaduje sa opatrná titrácia dávky:

- Zmeny hladín elektrolytov (napr. hypokaliémia, hyponatriémia).
- Zmeny množstva tekutín, dehydratácia, zníženie objemu krvi s cirkulačným kolapsom a možnosťou trombózy a embolizácie, zvlášť u starších, pri nadmernom používaní;
- Ototoxicita (ak sa podáva rýchlejšie ako 4 mg/ml), iné ototoxické zlúčeniny podávané súčasne môžu zvýšiť riziko, pozri časť 4.5.
- Podávanie vysokých dávok.
- Podávanie pri progresívnom a závažnom ochorení obličiek.
- Podávanie so sorbitolom. Súčasné podávanie obidvoch substancií môže viesť k zvýšenej dehydratácii (sorbitol môže zapríčiniť ďalšie straty tekutín vyvolaním hnačky).
- Podávanie pacientom so systémovým lupus erythematosus (SLE), pretože môže dôjsť k exacerbácii alebo aktivácii SLE.
- Liečba, ktorá predlžuje QT interval.

Vyžaduje sa osobitná opatrnosť a/alebo redukcia dávky:

U pacientov liečených furosemidom sa môže objaviť symptomatická hypotenzia, ktorá vedie k závratu, mdlobe alebo strate vedomia, najmä u starších osôb a u pacientov liečených ďalšími liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypotenziu a u pacientov s ďalšími zdravotnými ťažkosťami, pri ktorých existuje riziko hypotenzie.

Počas terapie furosemidom sa vo všeobecnosti odporúča pravidelné monitorovanie sérových hladín sodíka, draslíka a kreatinínu; zvlášť starostlivé monitorovanie sa vyžaduje u pacientov s vysokým rizikom vzniku elektrolytovej nerovnováhy alebo v prípadoch signifikantnej ďalšej straty tekutín (napr. v dôsledku vracania alebo hnačky).

Hypovolémia alebo dehydratácia musí byť upravená rovnako, ako každá významná elektrolytová alebo acidobázická nerovnováha.

Fotosenzitivita

Prípady fotosenzitívnych reakcií boli hlásené pri tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitívna reakcia vyskytne počas liečby, odporúča sa zastaviť liečbu. Ak sa považuje opätovné podanie za nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponované oblasti pred slnečným alebo umelým ultrafialovým žiarením.

Športovci

Pozornosť športovcov sa má upriamiť na skutočnosť, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré sa môže vyvolanou diurézou dopingových látok dokázať v dopingových testoch.

Súbežné použitie s risperidónom

V placebom kontrolovaných štúdiách s risperidónom, u starších pacientov s demenciou, sa pozoroval vyšší výskyt úmrtnosti u pacientov liečených furosemidom a risperidónom (7,3 %, priemerný vek 89 rokov, rozmedzie 75 - 97 rokov), v porovnaní s pacientami liečenými samotným risperidónom (3,1 %, priemerný vek 84 rokov, rozmedzie 70 - 96 rokov) alebo samotným furosemidom (4,1 %, priemerný vek 80 rokov, rozmedzie 67 - 90 rokov). Súbežné použitie risperidónu s inými diuretikami (hlavne tiazidovými diuretikami používanými v nízkych dávkach) nebolo spojené s podobnými zisteniami. Nebol identifikovaný žiadny patofyziologický mechanizmus na vysvetlenie tohto zistenia a nebola pozorovaná žiadna konzistentná príčina smrti. Napriek tomu je potrebná opatrnosť a pred rozhodnutím o použití sa majú zvážiť riziká a prínosy tejto kombinácie alebo súbežnej liečby s inými potentnými diuretikami. Medzi pacientmi užívajúcimi iné diuretiká ako súbežnú liečbu s risperidónom nebola pozorovaná zvýšená incidencia úmrtnosti. Bez ohľadu na liečbu bola celkový rizikový faktor úmrtnosti dehydratácia, preto je potrebné jej predísť u starších pacientov s demenciou (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 3,7 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neodporúčané kombinácie

Lítium

Hladiny vylúčeného lítia sa môžu znížiť pôsobením furosemidu, čo má za následok zvýšený kardiotoxický účinok a toxicitu lítia. Preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa považuje táto kombinácia za nevyhnutnú, hladiny lítia sa musia starostlivo monitorovať a dávkovanie lítia treba upraviť.

Risperidón

Má sa postupovať opatrne a pred rozhodnutím o použití sa majú zvážiť riziká a prínosy kombinácie alebo súbežnej liečby furosemidom alebo inými silnými diuretikami. Pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ktoré sa týkajú zvýšenej úmrtnosti u starších pacientov s demenciou, ktorí súbežne dostávajú risperidón.

Levotyroxín

Vysoké dávky furosemidu môžu inhibovať väzbu tyreoidálnych hormónov na proteínové nosiče a tak viesť k počiatočnému prechodnému zvýšeniu hladín voľných tyreoidálnych hormónov, po ktorom nasleduje celkový pokles hladín tyreoidálnych hormónov. Je potrebné sledovať hladiny tyreoidálnych hormónov.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Lieky so zvýšeným rizikom QTc-predĺženia a torsades-de-pointes spojené s hypokaliémiou

Furosemidom vyvolané poruchy elektrolytov (hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia) môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu a preto sa riziko arytmií zvyšuje pri súčasnom podávaní iných účinných látok, ktoré predlžujú QT interval alebo spôsobujú hypokaliémiu, ako sú:

- *arytmiká triedy I a triedy III* (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid, amiodarón, sotalol, ibutilid, dofetilid),
- *srdcové glykozidy* (digoxín), súčasné podanie furosemidu zvyšuje kardiálnu toxicitu srdcových glykozidov a to môže viesť k fatálnym arytmiám,

- *antipsychotiká* (ako sú sultoprid, fenotiazidíny [napr. chlórpromazín, tioridazín, trifluoperazín], benzamidíny [amisulprid, sulpirid], butyrofenóny [napr. droperidol, haloperidol],
- *iné neuroleptiká* (pimozid),
- *rôzne iné liečivá* (napr. bepridil, cisaprid, erytromycín, halofantrín, sparfloxacín, pentamidín, chinolón a pod.).

Z tohto dôvodu sa pri súčasnom podávaní týchto liečiv musia monitorovať plazmatické hladiny draslíka a kontrolovať EKG.

Liečivá, ktoré znižujú sérový draslík

Súbežné podávanie furosemidu a *amfotericínu B*, *glukokortikoidov*, *karbenoxolónu*, *tetrakosaktidu* alebo *laxatív* môže zvýšiť stratu draslíka. *Sladké drievko* má rovnaký účinok ako karbenoxolón. V spojení s glukokortikoidmi sa musí vziať do úvahy hypokaliémia a jej zhoršenie pri nadmernom používaní laxatív. Táto kombinácia sa má použiť iba v prípade závažných medicínskych dôvodov, keďže môže viesť k nezvratnému poškodeniu sluchu. Hladiny draslíka sa majú monitorovať.

Liečivá, ktoré znižujú sérový sodík

Súbežné podávanie karbamazepínu alebo aminoglutetimidu môže zvýšiť riziko hyponatriémie.

Nesteroidné antiflogistiká a vysoké dávky salicylátov

Nesteroidné antiflogistiká (vrátane koxibov) môžu vyvolať akútne renálne zlyhanie v prípade preexistujúcej hypovolémie a znížiť diuretický, natriuretický a antihypertenzívny účinok furosemidu. Keď sa furosemid podáva spolu s vysokými dávkami salicylátov, predispozícia na salicylovú toxicitu sa môže zvýšiť v dôsledku redukovanej obličkovej exkrécie alebo pozmenených obličkových funkcií.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonistov receptora angiotenzínu II (ARA)

Hypotenzívne účinky a/alebo účinky na obličky sú zosilnené pri súčasnom podávaní furosemidu. Znížiť alebo prerušiť liečbu furosemidom sa odporúča aspoň tri dni pred začiatkom podávania ACE inhibítorov a antagonistov receptora angiotenzínu II (ARA). Poškodenie obličiek sa môže vyskytnúť tiež počas prvého súčasného podania alebo počas prvého podávania vysokých dávok ACE alebo antagonistov receptora angiotenzín II.

Lieky, ktoré zvyšujú antihypertenzný účinok furosemidu

Pri súbežnom podávaní furosemidu sa môže zosilniť účinok niektorých *iných* antihypertenzív (iné diuretiká a iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak, ako sú betablokátory).

Medzi furosemidom a amifostínom, baklofénom alebo alfa-blokátormi existuje možný dodatočný hypotenzný účinok.

Keď sa kľúčkové diuretiká ako furosemid a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, nortriptylín, amitriptylín) alebo antipsychotiká podávajú súčasne, existuje zvýšené riziko posturálnej hypotenzie.

Antidiabetiká

Môže sa vyskytnúť zníženie glukózovej tolerancie, nakoľko furosemid môže zoslabiť pôsobenie týchto liekov. Môže byť potrebné upraviť dávku antihyperglykemickej liečby.

Chloralhydrát

Intravenózne podanie furosemidu v časovom úseku 24 hodín pred podaním chloralhydrátu môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť začervenanie, nadmerné potenie, úzkosť, nauzeu, vzostup krvného tlaku a tachykardiu. Z tohto dôvodu sa neodporúča súčasné podanie furosemidu a chloralhydrátu.

Fibráty

Hladiny furosemidu a derivátov kyseliny fibrovej (napríklad klofibrátu a fenofibrátu) v krvi sa môžu počas súčasného podávania zvýšiť (zvlášť v prípade hypoalbuminémie, napr. pri nefrotickom syndróme). Vzostup ich účinkov (zvýšená diuréza a svalové príznaky) treba monitorovať.

Jódované kontrastné látky

U pacientov s rizikovými faktormi ako zvýšená hladina S-kreatinínu, dehydratácia, kongestívne zlyhanie srdca, vek nad 70 rokov alebo pri súčasnom podávaní nefrotoxických liekov môže súčasné podávanie furosemidu a jódovaných kontrastných látok zvýšiť riziko akútneho zlyhania obličiek súvisiace s kontrastnými látkami a je potrebné sa mu vyhnúť.

Metformín

Hladiny metformínu v krvi sa môžu zvýšiť pôsobením furosemidu. Naopak, metformín môže znížiť koncentráciu furosemidu. V prípade funkčnej renálnej insuficiencie je riziko spojené so zvýšeným výskytom laktátovej acidózy.

Cholestyramín a cholestipol

Tieto liečivá môžu znížiť biologickú dostupnosť furosemidu.

Nefrotoxické / ototoxické lieky

Furosemid môže zosilniť nefrotoxické účinky nefrotoxických liekov (napr. cefaloridínu, cefalotínu, ceftazidimu, polymyxínov, aminoglykozidov, organoplatiny, imunosupresív, foscarnetu, pentamidínu). Antibiotiká ako cefalosporíny – poškodenie funkcií obličiek sa môže vyvinúť u pacientov, ktorí sú liečení furosemidom a vysokými dávkami určitých cefalosporínov.

Existuje riziko ototoxických účinkov v prípade, keď sa cisplatina a furosemid podávajú súčasne. Okrem toho, nefrotoxicita cisplatiny sa môže zvýšiť, ak sa furosemid nepodáva v nízkych dávkach (napr. 40 mg u pacientov s normálnou funkciou obličiek) a pri pozitívnej rovnováhe tekutín, keď sa používa na dosiahnutie forsírovanej diurézy počas liečby cisplatinou.

Furosemid môže tiež zosilniť ototoxicitu určitých liekov, napr. aminoglykozidov a antibiotík, ako je kanamycín, gentamicín a tobramicín, zvlášť u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Nakoľko toto môže viesť k nezvratnému poškodeniu, môžu byť tieto lieky užívané s furosemidom len zo závažných medicínskych dôvodov.

Neuromuskulárne blokátory

Nízke dávky furosemidu (menej ako 100 µg/kg) môžu zosilniť neuromuskulárnu nepriechodnosť kompetitívnych neuromuskulárnych blokátorov (svalové relaxanciá typu kurare ako atrakúrium, tubokurarín) a depolarizujúcich neuromuskulárnych blokátorov (ako sukcynylcholín), zatiaľ čo vysoké dávky môžu vyústiť do protichodnej neuromuskulárnej nepriechodnosti. Strata draslíka pri diuréze môže zvýšiť účinok kompetitívnych neuromuskulárnych blokátorov.

Iné diuretiká (draslík šetriace ako amilorid, triamterén)

Súbežné podanie furosemidu a draslík šetriacich diuretík môže viesť k synergickému efektu diurézy. Vylučovanie sodíka sa môže zvýšiť a vylučovanie draslíka sa môže znížiť.

Teofylín

Bolo zistené, že klírens teofylínu sa znižuje na okolo 20% pri súčasnom podávaní furosemidu a teda furosemid zosilňuje účinok teofylínu. Pri súčasnom podávaní s furosemidom sa zvyšuje riziko hypokaliémie.

Tiazidy

Pri interakcii furosemidu a tiazidov sa objavuje synergetický účinok diurézy, interakcia furosemidu a tiazidov vyvoláva vylučovanie sodíka a draslíka, čo má za následok zvýšené riziko dehydratácie, hyponatriémie a hypokaliémie.

Lieky, ktoré podliehajú významnej obličkovej tubulárnej sekrécii

Probenecid, metotrexát a ďalšie lieky, ktoré rovnako ako furosemid, podliehajú signifikantnej tubulárnej sekrécii, môžu znížiť účinok furosemidu. Na druhej strane môže furosemid znížiť renálnu elimináciu týchto látok. Liečba vysokými dávkami (najmä, keď sa podáva aj furosemid spolu s inými

liekmi) môže viesť k zvýšeným sérovým hladinám a zvýšenému riziku nežiaducich účinkov spôsobených furosemidom alebo inou súčasne podávanou liečbou.

Antikonvulzíva

Pri súbežnom podaní antikonvulzív (napr. fenitoín, fenobarbital) sa môže zoslabiť účinok furosemidu.

Presorické amíny (napr. adrenalín, noradrenalín)

Súbežné používanie s furosemidom môže zoslabiť účinky presorických amínov.

Iné interakcie

Súbežné používanie ciklosporínu a diuretík je spojené so zvýšeným rizikom dnavej artritídy v dôsledku hyperurikémie vyvolanej furosemidom a nedostatočnej renálnej exkrécie urátov spojených s ciklosporínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pretože furosemid prechádza placentou, smie sa používať počas gravidity len krátkodobo a len v nevyhnutných indikáciách.

Diuretiká nie sú vhodné pre bežnú terapiu hypertenzie a edému počas gravidity, pretože poškadzujú placentárnu perfúziu a následne rast plodu.

Liečba počas gravidity vyžaduje monitorovanie elektrolytov, hematokritu a rastu plodu.

V pokusoch na zvieratách sa zistila reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Furosemid dosahuje 100 % materskej sérovej koncentrácie v krvi plodu. Doteraz neboli hlásené údaje o malformáciách u ľudí, ktoré by mohli byť spojené s užívaním furosemidu. Je len málo skúseností na to, aby bolo možné urobiť uzáver o potenciálnom škodlivom účinku na embryo/plodu.

Ak sa používa počas gravidity, furosemid môže vyvolať u plodu predispozíciu na hyperkalciúriu, nefrokalcinózu a sekundárnu hyperparatyreózu. U plodu môže byť tiež stimulovaná produkcia moču v maternici.

Dojčenie

Furosemid prechádza do materského mlieka a potláča laktáciu. V takých prípadoch je dojčenie kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Furosemid Kabi má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti reagujú na furosemid individuálne a spôsobením poklesu krvného tlaku furosemid môže znížiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto riziko je vyššie na začiatku liečby, pri zmenách terapie a pri požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia na furosemid je hepatálna encefalopatia u pacientov s hepatocelulárnou insuficienciou (pozri časť 4.3).

V menej častých prípadoch bola hlásená hluchota, ktorá je niekedy nezvratná.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií je založené na nasledovnom definovaní frekvencie:

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 (nemôžu byť určené z dostupných údajov).

Tak ako pri iných diuretikách, môžu sa vyskytnúť určité nežiaduce účinky, ako:

Trieda orgánových systémov	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 ($< 1/10\,000$)	Neznáma frekvencia (nemôžu byť určené z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia ¹	zníženie funkcie kostnej drene ² , eozinofília, leukopénia	hemolytická anémia, aplastická anémia, agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému			závažné anafylaktické a anafylaktoidné reakcie ako je anafylaktický šok ³		exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus
Poruchy nervového systému	hepatická encefalopatia u pacientov s hepatocelulárnou insuficienciou ⁴		parestézia, vertigo, spavosť, zmätenosť, pocit tlaku v hlave		závrat, mdloba a strata vedomia (spôsobená symptomatickou hypotenziou alebo inými príčinami), bolesť hlavy
Poruchy oka			rozmazané videnie, poruchy videnia s príznakmi hypovolémie		
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu (niekedy ireverzibilná)	dyzakúzia a/alebo tinnitus aurium ⁵		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			nauzea, vracanie a hnačka, anorexia, žalúdočné ťažkosti, zápcha, sucho v ústach	akútna pankreatitída	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, dermálne a slizničné reakcie ⁶	vaskulitída		Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), DRESS (vyrážka z liekov s eozinofiliou a systémovými príznakmi)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			svalové kŕče v nohách, asténia, zníženie hladín sérového vápnika, chronická artritída	tetánia	boli hlásené prípady rabdomyolýzy, často v súvislosti so závažnou hypokaliémiou (pozri časť 4.3)
Poruchy obličiek a močových ciest			intersticiálna nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			febrilné stavy, lokálna bolesť po i.m. injekcii		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie hladiny sérového cholesterolu a triglyceridov		

¹ Môže sa prejavovať najmä s nárastom tendencie krvácania.² Ak k tomu dôjde, liečba sa musí prerušiť.³ Liečbu pozri v časti 4.9.⁴ Pozri časť 4.3.⁵ Tinitus sa môže vyskytnúť prechodne.⁶ Napr. bulózný exantém, vyrážka, žihľavka, purpura, multiformný erytém, exfoliačná dermatitída, fotosenzitívitá.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Diuretický účinok furosemidu môže viesť alebo prispievať k hypovolémii a v závažných prípadoch k dehydratácii a to najmä u starších pacientov. Závažná strata tekutín môže viesť ku hemokoncentracii s náchylnosťou ku vzniku trombóz.

Poruchy endokrinného systému

Pri liečbe furosemidom sa môže znížiť glukózová tolerancia. U pacientov s diabetom mellitus to môže viesť k zhoršeniu metabolickej kontroly; môže sa prejavovať latentný diabetes mellitus.

Poruchy metabolizmu a výživy

Najmä pri dlhodobej terapii alebo pri podávaní vysokých dávok môže byť narušená elektrolytová a vodná bilancia (hypokaliémia, hyponatriémia a metabolická alkalóza). Je preto indikované pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (najmä draslíka, sodíka a kalcia). Môže sa vyskytnúť deplécia draslíka, zvlášť pri diéte s nedostatkom draslíka. Obzvlášť, keď prívod draslíka je súčasne znížený a/alebo extrarenálne straty draslíka sú zvýšené (napr. pri vracaní alebo dlhodobej hnačke), môže sa vyskytnúť hypokaliémia ako výsledok zvýšených renálnych strát draslíka. Toto sa prejavuje v podobe neuromuskulárnych (myasténia, parestézia, parézy), intestinálnych (vracanie, zápcha, meteorizmus), renálnych (polyúria, polydipsia) a kardiálnych (poruchy vedenia a rytmu) príznakov. Závažné straty draslíka môžu viesť k paralytickému ileu alebo poruchám vedomia, v extrémnych prípadoch s kómou. Okrem toho u základných ochorení (napr. cirhóza alebo zlyhanie srdca), súčasná liečba (pozri časť 4.5) a výživa môžu spôsobiť predispozíciu k draslíkovej deficiencii. V takých prípadoch je potrebné adekvátne monitorovanie, ako aj substitučná terapia.

Ako výsledok zvýšených renálnych strát sodíka sa môže vyskytnúť hyponatriémia s príslušnými symptómami, najmä ak je obmedzený prísun chloridu sodného. K často pozorovaným symptómom deficiencie sodíka patrí apatia, svalový kŕč v lýtku, nechutenstvo, asténia, somnolencia, vracanie a zmätenosť.

Zvýšené renálne straty vápnika môžu viesť k hypokalciémii, ktorá môže v zriedkavých prípadoch vyvolať tetániu.

U pacientov so zvýšenými renálnymi stratami horčička boli v zriedkavých prípadoch pozorované tetánie a srdcová arytmia ako následok hypomagneziémie.

U niektorých pacientov sa môžu objaviť zvýšené hladiny kyseliny močovej a môžu sa vyskytnúť záchvaty dny.

Môže sa vyvinúť metabolická alkalóza alebo preexistujúca metabolická alkalóza (napr. u dekompenzovanej hepatickej cirhózy) sa môže pôsobením furosemidu zhoršiť.

Poruchy ucha a labyrintu

Incidencia tinnitus aurium je vyššia pri rýchlom intravenóznom podaní, zvlášť u pacientov so zlyhaním obličiek alebo hypoproteinémiou (napr. pri nefrotickom syndróme).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Predovšetkým v počiatočnom štádiu liečby a u starších pacientov môže veľmi intenzívna diuréza spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré, keď je výrazné, môže spôsobiť symptómy ako sú ortostatická hypotenzia, akútna hypotenzia, pocit tlaku v hlave, závrat, cirkulačný kolaps, tromboflebitída alebo náhle úmrtie (pri i.m. alebo i.v. podaní).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Intrahepatická cholestáza, cholestatická žltacka, hepatálna ischémia, vzostup hepatálnych transamináz.

Poruchy obličiek a močových ciest

Diuretiká môžu zhoršiť alebo odhaliť príznaky akútnej retencie moču (poruchy vyprázdňovania močového mechúra, hyperplázia prostaty alebo zúženie močovej rúry), vaskulitídu, glykozúriu, prechodný vzostup hladiny kreatinínu a močoviny v krvi.

Gravidita, šestonedelie a perinatálne obdobie

U predčasne narodených detí liečených furosemidom sa môže vyvinúť nefrolitiáza a/alebo nefrokalcinóza v dôsledku kalciových depozitov v renálnom tkanive.

U predčasne narodených detí so syndrómom dychovej tiesne môže diuretická terapia furosemidom v prvých týždňoch života zvýšiť riziko vzniku perzistencie *ductus arteriosus Botalli*.

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

Klinický obraz akútneho alebo chronického predávkovania závisí v prvom rade od miery a následkov strát elektrolytov a tekutín (napr. hypovolémia, dehydratácia, hemokoncentrácia, srdcová dysrhythmia – vrátane AV blokády a fibrilácie komôr), ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy.

a) Symptómy

Symptómy týchto porúch zahŕňajú: delirantný stav, závažnú hypotenziu (postupujúcu k šoku), akútne renálne zlyhanie, trombózu, chabú paralýzu, apatiu a zmätenosť.

b) Liečba

- Pri prvých príznakoch šoku (hypotenzia, potenie, nauzea, cyanóza) treba ihneď prerušiť injekčné podávanie, uložiť pacienta dole hlavou a zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest.
- Náhrada tekutín a úprava elektrolytovej nerovnováhy; monitorovanie metabolických funkcií a udržanie odtoku moču.
- Liečba v prípade anafylaktického šoku: rozriediť 1 ml v pomere 1:1000 roztoku adrenalínu v 10 ml a pomaly vstreknúť 1 ml roztoku (zodpovedá 0,1 mg adrenalínu), kontrolovať pulz a tlak a monitorovať prípadnú arytmiu. Ak je to nevyhnutné, podanie adrenalínu sa môže opakovať. Následne vstreknúť intravenózne glukokortikoidy (napr. 250 mg metylprednisolonu), opakovane, ak je to nevyhnutné.

Prispôbiť vyššie uvedené dávky deťom, podľa telesnej hmotnosti.

Upraviť hypovolémiu dostupnými prostriedkami a dopĺňať umelou ventiláciou, kyslíkom a v prípade anafylaktického šoku antihistaminikami.

Nie je známe špecifické antidotum k furosemidu. Ak vznikne predávkovanie počas parenterálnej liečby, liečba v podstate pozostáva zo sledovania a podpornej terapie. Hemodialýza neurýchlí vylučovanie furosemidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká s vysokým účinkom
ATC kód: C03CA01

Mechanizmus účinku

Furosemid Kabi je silné diuretikum s rýchlym účinkom. Z farmakologického hľadiska furosemid inhibuje ko-transportný systém (reabsorpciu) nasledovných elektrolytov Na^+ , K^+ a 2Cl^- , ktorý je lokalizovaný na membráne luminálnej bunky v ascendentnom ramienku Henleho kľučky. V dôsledku toho účinnosť furosemidu závisí od prieniku lieku do lúmenu tubulu prostredníctvom aniónového transportného mechanizmu. Diuretický účinok vyplýva z inhibície reabsorpcie chloridu sodného v tomto úseku Henleho kľučky. 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 solí je tiež zvýšené.

Furosemid inhibuje spätný mechanizmus v *macula densa*. Furosemid spôsobuje od dávky závislú stimuláciu systému renín-angiotenzín-aldosterón.

V prípade zlyhania srdca furosemid vyvoláva akútne zníženie predzáťaž srdca (dilatáciou venózneho kapacitného riečiska). Zdá sa, že tento skorý účinok na cievy je sprostredkovaný prostaglandínmi a predpokladá primeranú funkciu obličiek s aktiváciou systému renín-angiotenzín a neporušenú syntézu prostaglandínov. Kvôli svojmu natriuretickému 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 vytvára po 15 minútach od intravenózneho podania a po 1 hodine od perorálneho podania.

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

U chorých pacientov vzťah medzi tubulárnou koncentráciou voľného furosemidu a viazaného furosemidu (určený rýchlosťou vylučovania moču) a jeho natriuretickým účinkom je graficky znázornený krivkou v tvare „s“, s minimálnou rýchlosťou účinného vylučovania približne 10 mikrogramov za minútu. V dôsledku toho je kontinuálna infúzia furosemidu účinnejšia ako opakované bolusové injekcie. 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

Distribúcia

Distribučný objem furosemidu je 0,1 až 1,2 litra na kilogram telesnej hmotnosti. Distribučný objem sa môže zvýšiť v závislosti od sprievodných ochorení.

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

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

Eliminácia

Furosemid sa vylučuje najmä v nekonjugovanej forme, hlavne prostredníctvom sekrécie v proximálnom tubule. Po intravenóznom podaní sa 60 % až 70 % furosemidu eliminuje týmto spôsobom. Glukurónové metabolity furosemidu predstavujú 10 % až 20 % látok nájdených v moči. Zvyšná dávka je vylúčená stolicou, pravdepodobne po sekrécii žlčou. Po intravenóznom podaní plazmatický polčas furosemidu kolíše od 1 do 1,5 hodiny.

Porucha funkcie obličiek

V prípade poškodenia funkcie obličiek je vylučovanie furosemidu pomalšie a jeho polčas je dlhší. Terminálny polčas môže u pacientov s poškodením funkcie obličiek dosiahnuť 24 hodín.

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

Furosemid dovoľuje nízku dialýzu u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu alebo CAPD (chronickú ambulantnú peritoneálnu dialýzu).

Porucha funkcie pečene

V prípade poruchy funkcie pečene sa predlžuje polčas furosemidu o 30 až 90 %, hlavne v dôsledku väčšieho distribučného objemu. Biliárna eliminácia môže byť znížená (až do 50 %). V tejto skupine pacientov je veľká variabilita farmakokinetických parametrov.

Kongestívne srdcové zlyhanie, závažná hypertenzia, starší pacienti

Eliminácia furosemidu je pomalšia kvôli zníženej funkcii obličiek u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, závažnou hypertenziou alebo starších.

Predčasne narodené deti a novorodenci

V závislosti od zrelosti obličiek môže byť vylučovanie furosemidu pomalé. U detí s nedostatočnou kapacitou glukuronizácie môže byť metabolizmus liečiva taktiež znížený. U novorodencov narodených v termíne je polčas vo všeobecnosti kratší ako 12 hodín. U dvojmesačných a starších detí je konečný klírens rovnaký ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna perorálna toxicita bola nízka u všetkých testovaných druhov. Štúdie chronickej toxicity u potkanov a psov viedli k renálnym alteráciám (okrem iných k fibróze a kalcifikácii obličiek).

In vitro a *in vivo* testy genetickej toxikológie nepreukázali žiadny klinicky relevantný dôkaz o genotoxickom potenciáli furosemidu.

Dlhodobé štúdie na myšiach a potkanoch neviedli k relevantnému dôkazu o tumorigénnom potenciáli.

V štúdiách reprodukčnej toxikológie u plodov potkanov sa vyskytol po podaní vysokých dávok znížený počet diferencovaných glomerulov, skeletálne anomálie lopatiek, ramenných kostí a rebier (indukovaných hypokaliémiou) a tiež u plodov myší a králikov sa vyskytla hydronefróza.

Výsledky štúdie na myšiach a jednej z troch štúdií na králikoch ukázali zvýšenú incidenciu a závažnosť hydronefrózy (dilatacia obličkovej panvičky a v niektorých prípadoch močovodu) u plodov, pochádzajúcich od liečených samíc v porovnaní s incidenciou u plodov z kontrolnej skupiny.

Predčasne narodené králiky, ktorým bol podávaný furosemid, mali vyššiu incidenciu intraventrikulárnej hemorágie, ako mláďatá ošetrované fyziologickým roztokom, pravdepodobne následkom furosemidom indukovanej intrakraniálnej hypotenzie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Furosemid sa nesmie miešať s roztokmi silných kyselín (pH nižšie ako 5,5), ako sú roztoky obsahujúce kyselinu askorbovú, noradrenalin a adrenalin, kvôli riziku precipitácie.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti hotového lieku:
3 roky

Po prvom otvorení: Raz otvorený liek sa musí ihneď použiť.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná na 24 hodín pri 25 °C pri ochrane pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí produkt okamžite použiť. Ak sa okamžite nepoužije, potom časy a podmienky skladovania pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a obyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie uskutočnilo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Ampulky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené jantárovožlté ampulky, sklo typu I, objem 2 ml.

Každé balenie obsahuje:

5 ampuliek
50 ampuliek
100 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Furosemid sa môže miešať s neutrálnym a slabo zásaditým roztokom s pH medzi 7 a 10, ako je 0,9 % roztok chloridu sodného a Ringerovým laktátovým roztokom.

Liek obsahujúci viditeľné častice sa nesmie používať.

Len na jednorazové použitie, akýkoľvek zvyšok roztoku sa má po použití zlikvidovať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

50/0249/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2023