

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furosemid Hameln 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje furosemidum 10 mg (10 mg/ml).
2 ml roztoku obsahují furosemidum 20 mg (10 mg/ml).
5 ml roztoku obsahují furosemidum 50 mg (10 mg/ml).
25 ml roztoku obsahují furosemidum 250 mg (10 mg/ml).

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 4 mg sodíku v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Furosemid Hameln je čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.
pH 8,0–9,3

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Furosemid Hameln je diuretikum, které je indikováno v případech, kdy je třeba dosáhnout okamžité a účinné diurézy. Intravenózní forma je vhodná pro užití v naléhavých případech nebo jestliže perorální podání není možné. Indikace zahrnují kardiální, plicní, jaterní a renální edém.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Ze začátku je možné intravenózně nebo intramuskulárně podávat dávky 20 až 50 mg. Jestliže jsou potřeba vyšší dávky, musí být zvyšovány v přírůstcích po 20 mg a nesmí být podávány častěji než každé dvě hodiny. Pokud je potřeba dosáhnout dávky větší než 50 mg, doporučuje se podání furosemidu pomalou intravenózní infuzí. Maximální doporučená denní dávka je 1500 mg furosemidu.

Starší pacienti

Platí stejná doporučení pro dávkování jako u dospělých pacientů, avšak u starších pacientů je furosemid obecně vylučován pomaleji. Dávku je třeba postupně zvyšovat až do dosažení požadované odpovědi.

Pediatrická populace

Doporučená denní dávka pro pediatrickou populaci se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti až do maximální celkové denní dávky 20 mg.

Způsob podání

Furosemid Hameln je podáván intravenózně nebo intramuskulárně.

Injekce nebo infuze při intravenózním podání furosemidu musí být aplikována pomalu: nesmí být překročena rychlost podání 4 mg za minutu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin > 5 mg/dl) se doporučuje nepřekročit rychlost infuze 2,5 mg/min.

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

K dosažení optimální účinnosti a k potlačení kontraregulačních mechanismů se obvykle upřednostňuje podání furosemidu kontinuální infuzí oproti podání opakovanými bolusovými injekcemi. Jestliže pro následnou léčbu po jedné nebo více akutních bolusových dávkách není vhodné podání furosemidu kontinuální infuzí, upřednostňuje se následný režim s nízkými dávkami podávanými v krátkých časových intervalech (přibližně 4 hodiny) oproti režimu s vysokými bolusovými dávkami podávanými v delších časových intervalech.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s hypersenzitivitou na sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou vykazovat zkříženou hypersenzitivitu na furosemid. Hypersenzitivita na amilorid.
- Hypovolémie, dehydratace, anurie.
- Renální selhání s anurií bez léčebné odpovědi na furosemid.
- Těžká hypokalémie nebo hyponatrémie.
- Komatózní nebo prekomatózní stavy spojené s jaterní encefalopatií.
- Renální selhání jakožto následek otravy nefrotoxickými nebo hepatotoxickými látkami.
- Renální selhání spojené s jaterním kómatem.
- Narušená funkce ledvin s clearance kreatininu pod 30 ml/min na 1,73 m² plochy povrchu těla (viz bod 4.4).
- Addisonova choroba (viz bod 4.4).
- Porfyrie.
- Otrava digitalisem (viz bod 4.5).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je nutné zajistit produkci moči. U pacientů s částečnou obstrukcí odtoku moči je zvýšené riziko rozvoje akutní retence, a proto je nutné pečlivé sledování, případně snížení dávky (např. u pacientů s hypertrofií prostaty, poruchou močení).

Je-li indikováno, je třeba před zahájením léčby učinit opatření k úpravě hypotenze, hypovolémie a těžké elektrolytové nerovnováhy, obzvláště hypokalémie, hyponatrémie, poruchy acidobazické rovnováhy (viz bod 4.3).

Zvláštní opatrnost a/nebo snížení nutné dávky

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

Pečlivé sledování je nutné u

- Pacientů s manifestním nebo latentním diabetem mellitem, protože furosemid může způsobit hyperglykémii a zvýšenou potřebu inzulínu (furosemid je nutné vysadit před glukózovým tolerančním testem).
- Pacientů s dnou.
- Pacientů s hepatorenálním syndromem.
- Pacientů s hypoproteinémií spojenou např. s nefrotickým syndromem (účinek furosemidu může být snížen a může být zvýšena jeho ototoxicita). Vyžaduje se opatrná titrace dávky.
- U předčasně narozených dětí. Furosemid může způsobit rozvoj nefrokalcinózy/nefrolitiázy; je nutno sledovat renální funkce a provést ultrasonografii ledvin.
- Pacienti s potížemi při močení včetně hypertrofie prostaty (zvýšené riziko retence moči: je třeba zvážit nižší dávky) a pacienti s částečnou okluzí urinárního traktu.
- Těhotenství.
- Narušená funkce jater.
- Narušená funkce ledvin.
- Nemoc nadledvin (viz bod 4.3 kontraindikováno při Addisonově chorobě).

Je důležité zajistit, aby rychlost infuze Furosemidu Hameln nepřesáhla 4 mg za minutu. Při překročení této rychlosti se může vyskytnout tinnitus a hluchota.

U pacientů s vysokým rizikem radiokontrastové nefropatie se užití furosemidu jako diuretika nedoporučuje v rámci preventivních opatření proti nefropatii způsobené radiokontrastní látkou.

Sledování laboratorních parametrů

Sodík a draslík v séru

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s tekutinovou a elektrolytovou nerovnováhou. Obecně se během léčby furosemidem doporučuje pravidelně sledovat hladinu sodíku, draslíku a kreatininu v séru; zvláště pozorné sledování je vyžadováno u pacientů s vysokým rizikem rozvoje poruchy elektrolytové rovnováhy, nebo v případě významné další ztráty tekutin, nebo u starších pacientů. Hypovolemie nebo dehydratace, stejně jako jiné významné poruchy elektrolytové nebo acidobazické rovnováhy, musí být upraveny. To může vyžadovat dočasné vysazení furosemidu.

Obzvláště u pacientů s cirhózou jater, pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy, pacientů s nevyrovnanou stravou a pacientů zneužívajících laxativa je nutné vzít v úvahu možnost hypokalémie. Pravidelné sledování hladin draslíku v případě nutnosti podání doplňků draslíku, se doporučuje ve všech případech, je však nezbytné při vyšších dávkách a u pacientů s narušenou funkcí ledvin. Toto sledování je obzvláště důležité při souběžné léčbě digoxinem, protože deficit draslíku může zvýšit toxicitu digitalisu (viz bod 4.5). Při dlouhodobém užívání se doporučuje strava bohatá na draslík.

Časté kontroly hladiny draslíku v séru jsou nezbytné u pacientů s narušenou renální funkcí a clearance kreatininu pod 60 ml/min na 1,73 m² plochy povrchu těla, a také v případech, kdy je furosemid užíván v kombinaci s některými léky, které mohou způsobit zvýšení hladiny draslíku (viz body 4.5 a 4.8, kde jsou uvedeny podrobnosti týkající se elektrolytových a metabolických abnormalit).

Renální funkce

V prvních měsících léčby je třeba často měřit močovinový dusík v krvi (BUN) a poté v pravidelných intervalech. Časté měření BUN je nutné, pokud je vyžadována dlouhodobá léčba furosemidem a/nebo podávání vysokých dávek furosemidu. U pacientů s renální dysfunkcí může výrazná diuréza způsobit

reverzibilní narušení funkce ledvin. U těchto pacientů je nezbytný vysoký příjem tekutin. Hladiny kreatininu a močoviny v séru mají v průběhu léčby tendenci stoupat.

Glukóza

Nepříznivý účinek na metabolizování sacharidů – zhoršení existující glukózové intolerance nebo diabetu mellitu. Je žádoucí pravidelné monitorování hladiny glukózy v krvi.

Jiné elektrolyty

Pacienti se selháním jater/alkoholickou cirhózou mají obzvlášť zvýšené riziko hypomagnesémie (a rovněž hypokalémie). Při dlouhodobé léčbě (zvláště vysokými dávkami) je třeba pravidelně měřit hladiny hořčíku, vápníku, chloridu, bikarbonátu a kyseliny močové.

Klinické sledování

Je třeba pravidelné monitorování na přítomnost:

- Krevních dyskrazií. Pokud se tyto objeví, furosemid je nutné ihned vysadit.
- Poškození jater.
- Idiosynkratické reakce.

Jiné změny laboratorních parametrů

Může dojít ke zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů v séru, ale obvykle se vrátí do normálu do 6 měsíců od zahájení léčby furosemidem.

U některých pacientů může furosemid zvýšit hladiny kyseliny močové v séru a urychlit ataky dny.

Souběžná léčba nesteroidními antiflogistiky (NSAID)

Pokud je to možné je třeba se vyvarovat souběžnému užití NSAID a furosemidu. NSAID mohou antagonistovat diuretický účinek furosemidu a dalších diuretik. Použití NSAID s diuretiky může zvýšit riziko nefrotoxicity.

Souběžná léčba s risperidonem

V placebem kontrolovaných studiích s risperidonem u starších pacientů s demencí byla zjištěna vyšší úmrtnost pacientů léčených kombinací furosemidu a risperidonu (7,3 %; průměrný věk 89 let, rozpětí 75–97 let) v porovnání s pacienty léčenými pouze risperidonem (3,1 %; průměrný věk 84 let, rozpětí 70–96 let) nebo furosemidem samotným (4,1 %; průměrný věk 80 let, rozpětí 67–90 let). Souběžné použití risperidonu s ostatními diuretiky (především thiazidovými diuretiky v nízkých dávkách) nebylo spojeno s obdobnými výsledky.

Nebyly identifikovány žádné patofyziologické mechanismy, které by toto zjištění vysvětlovaly, ani konzistentní vzorec příčin úmrtí. Je však třeba opatrnosti a zvážení rizika a přínosů této kombinace, resp. souběžné léčby s jinými potentními diuretiky dříve, než padne rozhodnutí tuto kombinaci použít. U pacientů užívajících jiná diuretika jako souběžnou léčbu s risperidonem nebyla zjištěna zvýšená úmrtnost. Bez ohledu na léčbu byla hlavním rizikovým faktorem úmrtnosti dehydratace, které je proto u starších pacientů s demencí třeba zabránit (viz bod 4.3).

Furosemid Hameln obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 4 mg sodíku v 1 ml roztoku.

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 100 mg sodíku v 25 ml roztoku, což odpovídá 5 % denního maxima 2 gramů sodíku pro dospělého jedince na den dle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání furosemidu mohou být posíleny ototoxické a nefrotoxické účinky jiných léků.

Poruchy elektrolytové rovnováhy (např. hypokalémie, hypomagnesémie) mohou zvýšit toxicitu některých léků (např. srdečních glykosidů, léků způsobujících syndrom prodloužení intervalu QT, jako jsou amisulprid, atomoxetin, pimozid, sotalol, sertindol) a zvýšit riziko ventrikulární arytmie.

Při použití furosemidu v kombinaci s beta-2-sympatomimetiky ve velkých dávkách, s theofylinem, kortikosteroidy, lékořicí, karbenoxolonem, dlouhodobým užíváním laxativ, reboxetinu nebo amfotericinu dochází ke zvýšení rizika hypokalémie.

Furosemid může v některých případech tlumit účinek jiných léků, např. účinek antidiabetik a presorických aminů.

Probenecid, methotrexát (viz cytotoxické látky) a jiné léky, které podobně jako furosemid procházejí signifikantní renální tubulární sekrecí, mohou snížit účinek furosemidu. A naopak, furosemid může snížit renální eliminaci těchto léků. V případě léčby vysokými dávkami (obzvlášť při užití vysokých dávek jak furosemidu, tak i jiných léků) může dojít ke zvýšení sérových hladin a zvýšenému riziku nežádoucích účinků způsobených furosemidem nebo současně podávanými léky.

Srdeční glykosidy:

Ztráta draslíku způsobená diuretiky snižujícími hladinu draslíku, jakým je i furosemid, zvyšuje toxické účinky digoxinu a jiných digitalisových glykosidů.

Antiarytmika:

Hypokalémie způsobená kličkovými diuretiky může zvýšit srdeční toxicitu antiarytmik, jako jsou amiodaron, disopyramid, flekainid, chinidin a sotalol, a může antagonizovat účinky lidokainu, tokainidu a mexiletinu.

Antihypertenziva:

Dávkování současně podávaných diuretik, antihypertenziv nebo jiných léků s potenciálem snížit krevní tlak si může vyžádat úpravu, protože při jejich podávání s furosemidem je nutné předjímat ještě výraznější pokles krevního tlaku.

- *Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptorů pro angiotenzin II:*
Závažný pokles krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin byly pozorovány v kombinaci s inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II po jejich přidání k léčbě furosemidem, nebo při zvýšení dávky. Dávka furosemidu má být snížena po dobu alespoň tří dnů, nebo má být furosemid vysazen před zahájením léčby inhibitory ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II, nebo před zvýšením dávky inhibitorů ACE či antagonistů receptorů pro angiotenzin II.

- *Vazodilatátory:*

Furosemid zesiluje hypotenzní účinek vazodilatátorů jako moxisylyt a hydralazin.

- *Inhibitory reninu:*

Aliskiren může snížit plazmatické koncentrace furosemidu.

- *Xanthiny:*

Současné užití theofylinu je spojeno se zvýšeným rizikem zesíleného hypotenzního účinku.

- *Nitráty:*

Hypotenzní účinek může být zesílen při současném podání furosemidu s nitráty.

- *Jiná diuretika:*

Při současném podání s metolazonem lze dosáhnout intenzivní diurézy. Při současném podávání s thiazidy je zvýšené riziko hypokalémie.

Antidiabetika:

Furosemid jako kličkové diuretikum antagonizuje hypoglykemický účinek antidiabetik. Hladina metforminu v krvi může být furosemidem zvýšena. Naopak, metformin může snížit koncentraci furosemidu. Při funkční renální nedostatečnosti je riziko spojeno se zvýšeným výskytem laktátové acidózy.

Antipsychotika:

Vyhnete se současnému podávání s pimozidem (zvýšené riziko ventrikulárních arytmií z důvodu furosemidem indukované hypokalémie). Podobný účinek lze pozorovat při podání s amisulpridem a sertindolem. Hypotenzní účinek je zesílený při současném podání s fenotiaziny.

Při podávání risperidonu je třeba opatrnosti a zvážení rizika a přínosů kombinace, resp. současné léčby s furosemidem nebo jinými diuretiky dříve, než padne rozhodnutí tuto kombinaci použít. Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, kde jsou uvedeny informace ohledně zvýšené úmrtnosti starších pacientů s demencí, kteří současně užívali risperidon.

Antidepresiva:

Zvýšené riziko posturální hypotenze při použití s tricyklickými antidepresivy (TCA) a zvýšený hypotenzní účinek při použití s inhibitory monoaminoxidázy (MAOI). Současné užití s reboxetinem může zvýšit riziko hypokalémie.

Lithium:

Stejně jako u ostatních diuretik může dojít ke zvýšení sérových hladin lithia, když je furosemid podán pacientům stabilizovaným na terapii lithiem, což vede ke zvýšení toxicity lithia (kardiotoxicita, neurotoxicita). Doporučujeme pečlivě sledovat hladiny lithia, případně upravit dávkování lithia při současném podávání s furosemidem.

Nesteroidní antiflogistika:

Některé NSAID (včetně indometacinu, ketorolaku, kyseliny acetylsalicylové) mohou snížit účinnost furosemidu a způsobovat akutní renální selhání u pacientů s preexistující hypovolemií či dehydratací. Furosemid může zvyšovat toxicitu salicylátů (viz bod 4.4).

Antibiotika:

Furosemid může zvyšovat nefrotoxicitu a ototoxicitu aminoglykosidů a jiných ototoxických léků. Protože může dojít k nezvratnému poškození, současné použití těchto léků je možné, pouze pokud jsou k tomu závažné zdravotní důvody.

Zvýšené riziko ototoxicity nastává při současném podání kličkových diuretik s vankomycinem či polymyxiny. Furosemid může snižovat sérové hladiny vankomycinu po operaci srdce.

U pacientů, kterým je podávána současná léčba furosemidem a vysokými dávkami některých cefalosporinů (např. cephaloridinu), může dojít k rozvoji poruchy funkce ledvin (zvýšené riziko nefrotoxicity).

Zvýšené riziko hyponatrémie nastává při použití s trimethoprimem.

Cytotoxické látky:

Při současném použití furosemidu a cisplatiny nastává riziko ototoxicity. Při použití furosemidu k dosažení nucené diurézy během léčby cisplatinou je nutné furosemid podávat v nízkých dávkách (např. 40 mg u pacientů s normální funkcí ledvin) a zachovat pozitivní rovnováhu tekutin, aby se snížilo riziko zvýšení nefrotoxicity cisplatin.

Methotrexát a jiné léky, které podobně jako furosemid procházejí signifikantní renální tubulární sekrecí, mohou snížit účinek furosemidu. A naopak, furosemid může snížit renální eliminaci methotrexátu. To

může vést ke zvýšení sérových hladin a zvýšenému riziku nežádoucích příhod, obzvláště při vysokých dávkách methotrexátu nebo furosemidu.

Imunomodulátory:

Současné užití cyklosporinu a furosemidu je spojeno se zvýšeným rizikem dnové artritidy. Hypotenzní účinek furosemidu může být při použití s aldesleukinem posílen.

Antihistaminika:

Hypokalémie se zvýšeným rizikem srdeční toxicity.

Antikonvulziva:

Fenytoin může snížit účinnost furosemidu. Současné podání karbamazepinu může zvýšit riziko hyponatrémie.

Dopaminergika:

Při současném podání furosemidu s levodopou nastává zvýšený hypotenzní účinek.

Kortikosteroidy:

Současné podání kortikosteroidů může způsobit retenci sodíku a zvýšené riziko rozvoje hypokalémie.

Chloralhydrát/triklorfos:

Bolusové dávky intravenózně podávaného furosemidu mohou u pacientů léčených chloralhydráty či triklorfos vyvolat zrudnutí, pocení, tachykardii a kolísání krevního tlaku. Parenterální podání furosemidu s chloralhydráty může vyvést thyroideální hormon z vazebního místa.

Myorelaxancia:

Může nastat posílení hypotenzního účinku při použití s baklofenem a tizanidinem.

Neuromuskulární blokátory:

Furosemid může ovlivnit odpověď na neuromuskulární blokátory (zvýšený nebo snížený účinek).

Anestetika:

Celková anestetika mohou zvyšovat hypotenzní účinky furosemidu.

Estrogeny:

Diuretický účinek furosemidu může být estrogeny antagonizován.

Prostaglandiny:

Hypotenzní účinek furosemidu může být při použití s alprostadilem posílen.

Alkohol:

Při současném podání s alkoholem nastává zvýšený hypotenzní účinek furosemidu.

Jiné léky:

Současné podání aminoglutetimidu může zvyšovat riziko hyponatremie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky studií se zvířaty obecně nenaznačují žádný nebezpečný účinek furosemidu v těhotenství. Je dostupný klinický průkaz bezpečnosti léku ve třetím trimestru lidské gravidity, avšak furosemid prochází placentární bariérou.

Furosemid nesmí být podáván v těhotenství, pokud k tomu nejsou závažné zdravotní důvody. Léčba v průběhu těhotenství vyžaduje monitorování růstu plodu.

Kojení

Furosemid přechází do mateřského mléka a může inhibovat laktaci. Ženy nesmějí kojit, pokud jsou léčeny furosemidem.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Snížená bdělost, závrať a nejasné vidění byly hlášeny, obzvláště na počátku léčby, při změně dávky a v kombinaci s alkoholem. Pacienty je nutné instruovat, aby neřídili a neobsluhovali stroje, ani se neúčastnili aktivit, kde by tyto účinky, pokud se u nich vyskytnou, mohly ohrozit je samotné nebo jiné osoby.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$ včetně ojedinělých hlášení), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: trombocytopenie.

Vzácné: eozinofilie, leukopenie, útlum kostní dřeně; při těchto příznacích je nutné léčbu vysadit. Je proto třeba pravidelně monitorovat stav krvetvorby.

Velmi vzácné: agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie.

Poruchy imunitního systému:

Vzácně se vyskytují těžké anafylaktické a anafylaktoidní reakce (např. se šokem).

Incidence alergických reakcí, jako jsou kožní vyrážky, fotosenzitivita, vaskulitida, horečka, intersticiální nefritida nebo šok, je velmi nízká, ale pokud k těmto reakcím dojde, léčba musí být vysazena.

Poruchy metabolismu a výživy:

Elektrolytová rovnováha a vodní bilance mohou být v důsledku diurézy narušeny. Furosemid způsobuje zvýšené vylučování sodíku a chloridu, a v důsledku toho i vody, což může vést ke vzniku hyponatrémie. Diuretický účinek furosemidu může vést nebo přispět k hypovolémii a dehydrataci, obzvláště u starších pacientů. Závažná deplece tekutin může vést k hemokoncentraci s tendencí k rozvoji trombózy.

Dochází ke zvýšenému vylučování dalších elektrolytů, a v důsledku toho může dojít k hypokalémii, depleci vápníku a hypomagnesémii. Po postupné depleci elektrolytů nebo akutní ztrátě elektrolytů při podávání vysokých dávek furosemidu pacientům s normální renální funkcí může dojít k rozvoji symptomatické elektrolytové nerovnováhy a metabolické alkalózy.

Preexistující metabolická alkalóza (např. u dekompenzované cirhózy jater) se může terapií furosemidem zhoršit.

Varovné signály elektrolytové nerovnováhy závisejí na druhu nerovnováhy.

Deficit sodíku se může manifestovat jako: zmatenost, svalové křeče, svalová slabost, ztráta chuti k jídlu, závrať, ospalost a zvracení.

Deficit draslíku se může manifestovat jako: svalová slabost, paralýza, gastrointestinální symptomy (zvracení, zácpa a meteorismus), renální symptomy (polyurie) a srdeční symptomy. Těžká deplece draslíku může vést k paralytickému ileu nebo zmatenosti, které mohou vyústit v kóma.

Deficit hořčíku a vápníku vede velmi zřídka k tetanickým poruchám a poruchám srdečního rytmu.

Může také dojít k metabolické acidóze. Riziko výskytu této poruchy stoupá s vyššími dávkami a je také ovlivněno základním onemocněním (např. cirhózou jater, srdečním selháním), souběžně užívanými léky (viz bod 4.5) a stravou.

Při léčbě furosemidem může dojít ke zvýšení hladin sérového cholesterolu (snížení sérového HDL cholesterolu a zvýšení sérového LDL cholesterolu) a triglyceridů. Tyto hladiny se při dlouhodobé léčbě obvykle vrátí do normálního rozmezí do šesti měsíců.

Podobně jako u jiných diuretik může terapie furosemidem vést k přechodnému zvýšení hladin kreatininu a urey v krvi. Furosemid může zvýšit hladiny kyseliny močové a uspíšit dnu.

Endokrinní poruchy:

Furosemid může vyvolat hyperglykémii a glykosurii, ale v menší míře než thiazidová diuretika. Furosemid může snížit glukózovou toleranci. U pacientů s diabetem mellitem to může vést ke zhoršení kontroly onemocnění; může se manifestovat latentní diabetes mellitus a potřeba inzulínu u diabetických pacientů se může zvýšit (viz bod 4.4).

Psychiatrické poruchy/ poruchy nervového systému:

Vzácně se mohou objevit parestezie a hyperosmolární kóma.

Není známo: závrať, mdloby, ztráta vědomí (způsobená symptomatickou hypotenzí).

Symptomy hypotenze mohou také zahrnovat závrať, točení hlavy, pocit tlaku v hlavě, bolest hlavy, ospalost, narušení schopnosti koncentrace a zpomalené reakce. Bolest hlavy, letargie a zmatenost mohou být varovnými signály elektrolytové nerovnováhy.

Poruchy oka:

Méně časté: poruchy zraku, rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu:

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout poruchy sluchu včetně hluchoty a tinnitu, obzvláště u pacientů s renálním selháním, hypoproteinémií (např. nefritickým syndromem) a/nebo pokud je furosemid podán příliš rychle. Přestože tyto symptomy jsou obvykle přechodné, může nastat (méně často) hluchota (někdy i nezvratná), obzvláště u pacientů léčených jinými ototoxickými léky (viz body 4.4 a 4.5).

Srdeční poruchy:

V důsledku elektrolytové nerovnováhy se mohou objevit poruchy srdečního rytmu (méně časté).

Pokud je furosemid podáván nedonošeným dětem během prvních týdnů života, může zvýšit riziko přetrvávajícího otevřeného ductus arteriosus Botalli (Botallova dučej).

Cévní poruchy:

Mohou se objevit hypotenze a ortostatická hypotenze, obzvláště u pacientů, kteří užívají jiné léky ke snížení krevního tlaku.

Velmi vzácně byla hlášena alergická vaskulitida.

Gastrointestinální poruchy:

Méně často byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, zácpa, sucho v ústech, žízeň, poruchy motility střeva, ale tyto symptomy nejsou obvykle natolik závažné, aby bylo nutné vysadit léčbu.

Poruchy jater a žlučových cest:

U pacientů s hepatocelulární nedostatečností může dojít k jaterní encefalopatii (viz bod 4.3).

V izolovaných případech může dojít k rozvoji intrahepatální cholestázy, zvýšení hladin jaterních transamináz nebo akutní pankreatitidy (vzácné).

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: fotosenzitivita

Vzácné: vzácně se mohou objevit kožní a slizniční reakce, např. svědění, urtikarie, jiné vyrážky nebo bulózní léze, horečka, hypersenzitivita na světlo, erythema multiforme, bulózní exantém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), exfoliativní dermatitida, purpura, AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulitida) nebo DRESS (poléková kožní vyrážka s eosinofilií a systemickými příznaky).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Může dojít ke snížení hladin sérového vápníku; svalové křeče nebo svalová slabost mohou indikovat elektrolytovou nerovnováhu. Ve velmi vzácných případech byla pozorována tetanie.

Poruchy ledvin a močových cest:

Terapie furosemidem může vést k přechodnému zvýšení hladin kreatininu a urey v krvi (méně časté). V důsledku deplece tekutin a elektrolytů může dojít k renálnímu selhání (vzácné), obzvláště při souběžné léčbě s NSAID nebo nefrotoxicými léky.

Zvýšená produkce moči může u pacientů s obstrukcí odtoku moči vyvolat nebo zhoršit potíže. Akutní retence moči s možnými sekundárními komplikacemi může nastat například u pacientů s poruchami vyprazdňování močového měchýře, hyperplazií prostaty nebo zúžením močové trubice (viz bod 4.4).

U nedonošených dětí i dospělých byla hlášena nefrokalcinóza/ nefrolitiáza, obvykle po dlouhodobé terapii.

Vyskytla se ojedinělá hlášení intersticiální nefritidy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: astenie.

Vzácné: celková slabost, horečka

Po intramuskulárním podání se mohou objevit lokální reakce, jako je bolest.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím:

Podávání furosemidu nedonošeným dětem se syndromem respirační tísně během prvních týdnů života může zvýšit riziko přetrvávajícího otevřeného ductus arteriosus Botalli (Botallova dučej).

U nedonošených se může furosemid ukládat v ledvinové tkáni a způsobit nefrokalcinózu / ledvinové kameny.

Mezi vzácné komplikace patří psychiatrické poruchy.

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 jakákoli podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Po předávkování furosemidem může nastat hypovolémie, dehydratace, hemokoncentrace, hyponatrémie a hypokalémie.

V důsledku ztráty elektrolytů a tekutin může nastat závažná hypotenze s progresí do šoku, srdeční arytmie, akutní renální selhání, trombóza, delirium, flacidní paralýza, apatie a zmatenost.

Vysoké dávky mají potenciál způsobit přechodnou hluchotu a mohou uspišit dnu (porucha sekrece kyseliny močové).

Léčba

Není známo specifické antidotum furosemidu. Furosemid je nutné vysadit nebo snížit dávku. Léčba má být podpůrná a zaměřená na náhradu tekutin, korekci elektrolytové nerovnováhy a udržení krevního tlaku.

Spolu s prevencí a léčbou závažných komplikací plynoucích z těchto nerovnováh a jiných účinků na organismus mohou korektivní kroky vyžadovat celkové a specifické intenzivní monitorování a terapeutická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretika, sulfonamidy, samotné ATC kód: C03CA01

Mechanismus účinku

Furosemid je silné diuretikum. Jedná se o derivát kyseliny antranilové a chemicky je furosemid kyselina 4-chlor-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilová. Furosemid inhibuje reabsorpci sodíku a chloridu v Henleově kličce, stejně jako v proximálních a distálních tubulech. Jeho působení nezávisí na inhibičním účinku na karbonickou anhydrázu. Furosemid zvyšuje vylučování draslíku, vápníku a hořčíku močí. Může nastat hyperurikemie, o které se předpokládá, že je způsobena kompetitivní inhibicí sekrece urátů v proximálních tubulech.

Farmakodynamické účinky

Furosemid se vyznačuje strmou křivkou dávka-odpověď a je navržen jako diuretikum s vysokým dávkovacím stropem (high-ceiling). Po intravenózním podání nastává nástup diurézy do 5 minut a doba trvání diuretického účinku je přibližně 2 hodiny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Furosemid se výrazně váže na plazmatické bílkoviny a vylučuje se hlavně močí do velké míry v nezměněné formě.

Biotransformace

Hlavním produktem biotransformace je glukuronid furosemidu.

Eliminace

Po intravenózním podání se močí vyloučí signifikantně více furosemidu než po podání tabletové formy. Furosemid v plazmě má bifázický poločas eliminace a terminální eliminační fáze je přibližně 1,5 hodiny. Přestože se hlavně vylučuje močí, proměnlivé množství se také vylučuje žlučí a v případě renálního selhání dochází k podstatnému zvýšení nerenální eliminace.

Porucha funkce ledvin/jater:

Při poruše funkce jater biliární eliminace může být snížena až na 50 %. Porucha funkce ledvin má malý dopad na rychlost eliminace furosemidu, ale reziduální renální funkce nižší než 20 % prodlužuje čas eliminace.

Starší pacienti:

Eliminace furosemidu u starších pacientů s určitým stupněm poruchy renální funkce je pomalejší.

Novorozenci:

U novorozenců je pozorován stabilní diuretický účinek, pravděpodobně z důvodu nevyvinuté tubulární funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další informace než ty, které jsou uvedené v Souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Furosemid se nesmí smísit s jiným přípravkem ve stejné injekční stříkačce. Například, furosemid vytváří sraženinu, pokud je smísen s dobutaminem, diazepamem, doxorubicinem, droperidolem, gentamicinem, glukózou, mannitolem, metoklopramidem, chloridem draselným, tetracyklinem, vinkristinem a vitamíny.

Nesmí být podán spolu s infúzí adrenalinu, isoprenalinu, lidokainu či petidinu.

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené ampulky: 3 roky

Po prvním otevření ampulky: Přípravek musí být použit okamžitě po otevření.

Po naředění roztoku infuze:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%), roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a Ringerova roztoku na dobu 72 hodin při teplotě 25 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Furosemid Hameln se dodává ve 2 ml, 5 ml and 25 ml skleněných ampulkách třídy I jantarově hnědé barvy s OPC (one point cut), které obsahují 2 ml, 5 ml nebo 25 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení:

5 nebo 10 ampulek v krabičce obsahujícími 2 ml roztoku
5 nebo 10 ampulek v krabičce obsahujícími 5 ml roztoku
5 nebo 10 ampulek v krabičce obsahujícími 25 ml roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Furosemid Hameln lze naředit glukózou 50 mg/ml (5%), chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%) nebo Ringerovým roztokem.

Přípravek je nutné zkontrolovat vizuálně a pokud obsahuje viditelné částice nebo má změněné zabarvení, nesmí být použit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma plus gmbh, Langes Feld 13, 317 89 Hameln, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

50/127/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2018