Sp. zn. sukls5260/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Furosemid Accord 10 mg/ml, injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje furosemidum 10 mg.
Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje furosemidum 250 mg (250 mg/25ml).

Pomocné látky se známým účinkem:
25 ml sterilního roztoku obsahuje přibližně 93 mg sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý roztok (pH: 8,0 až 9,3).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Když je třeba dosáhnout okamžité diurézy, v naléhavých případech nebo když perorální podání není možné.
Indikace zahrnují:
Edém a/nebo ascites vyvolaný onemocněním srdce nebo jater
- Edém vyvolaný onemocněním ledvin (v případě nefrotického syndromu je nutná léčba základního onemocnění)
- Plicní edém (např. při akutním srdečním selhání)
- Hypertenzní krizi (kromě dalších terapeutických opatření)

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: intravenózní nebo (ve výjimečných případech) intramuskulární.

Obecně:
Parenterální podání furosemidu je indikováno v případech, kdy perorální podání není možné nebo není účinné (například při snížené střevní absorpci), nebo jestliže je požadován rychlý účinek.
K dosažení optimální účinnosti a k potlačení kontra-regulačních mechanizmů se obvykle upřednostňuje podání furosemidu kontinuální infuzí oproti podání opakovanými bolusovými injekcemi.
Pozornost má být věnována současným klinickým pokynům, pokud jsou k dispozici.

Jestliže pro následnou léčbu po jedné nebo více akutních bolusových dávkách není vhodné podání furosemidu kontinuální infuzí, upřednostňuje se následný režim s nízkými dávkami podávanými v krátkých časových intervalech (přibližně 4 hodiny) oproti režimu s vysokými bolusovými dávkami podávanými v dlouhých časových intervalech. Léčba má být individuální podle odpovědi pacienta pro zajištění maximální terapeutické odpovědi a pro určení minimální dávky potřebné k udržení takové odpovědi.

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

Obecně platí, že furosemid má být podáván intravenózně. 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.

Dospělí:
Pokud nejsou přítomny stavy vyžadující snížení dávky (viz níže), je doporučená počáteční dávka pro dospělé a dospívající od 15 let věku 20 až 40 mg intravenózně (nebo ve výjimečných případech intramuskulárně); maximální dávka se liší v závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu.

Jestliže jsou potřeba vyšší dávky, musí být zvyšovány v přírůstcích po 20 mg a nesmí být podávány častěji než každé dvě hodiny.
Maximální doporučená denní dávka u dospělých je 1500 mg furosemidu.

Jestliže je podáván jako infuze, může být furosemid podáván neředěný při použití infuzní pumpy s konstantní rychlostí, nebo může být předem roztok naředěn s kompatibilními přípravky jako 0,9% chlorid sodný nebo Ringerův roztok. V obou případech nesmí infuzní rychlost překročit 4 mg/minutu.

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

Děti a dospívající (do 18 let věku):
Zkušenosti u dětí a dospívajících jsou omezené. Intravenózní podání furosemidu dětem a dospívajícím do 15 let věku se doporučuje pouze ve výjimečných případech.
Dávkování se upravuje podle tělesné hmotnosti, přičemž doporučená denní dávka se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti až do maximální celkové denní dávky 20 mg.
Převedení léčby na perorální je nutno provést co nejdříve.

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

Starší pacienti:
Doporučená počáteční dávka je 20 mg/den. Tato dávka se postupně zvyšuje až do dosažení požadované odpovědi.

Zvláštní doporučení pro dávkování
Pro dospělé se dávka stanovuje následovně:

- *Edém spojený s chronickým a akutním městnavým srdečním selháním*

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

- *Edém spojený s renálním onemocněním*

Doporučená počáteční dávka je 20 až 40 mg za den. Tuto dávku je možno v případě potřeby upravit podle odpovědi pacienta na léčbu. Celková denní dávka může být podána najednou nebo v rámci několika dílčích dávek během dne.
Jestliže to nevede k optimálnímu zvýšení vylučování tekutin, musí být furosemid podáván kontinuální intravenózní infuzí s počáteční rychlostí 50 až 100 mg za hodinu.
Před zahájením podávání furosemidu musí být upravena hypovolemie, hypotenze a porucha acidobazické a elektrolytové rovnováhy.

U dialýzovaných pacientů se udržovací dávka obvykle pohybuje v rozmezí 250 mg až 1500 mg za den.
U pacientů s nefrotickým syndromem musí být dávkování stanoveno s opatrností, vzhledem k riziku vyššího výskytu nežádoucích účinků.

- *Edém spojený s onemocněním jater*

Jestliže je intravenózní léčba naprosto nezbytná, má se počáteční dávka pohybovat v rozmezí 20 mg až 40 mg. Tuto dávku je možno v případě potřeby upravit podle odpovědi pacienta na léčbu. Celková denní dávka může být podána najednou nebo v rámci několika dávek.
Furosemid může být použit v kombinaci s antagonisty aldosteronu v případech, kdy tyto látky nejsou v rámci monoterapie dostačující. Aby se zamezilo komplikacím, jako je ortostatická intolerance nebo porucha acidobazické a elektrolytové rovnováhy nebo jaterní encefalopatie, musí být dávka pečlivě upravena tak, aby bylo dosaženo pozvolného vylučování tekutin. Tato dávka může u dospělých způsobit denní ztrátu tělesné hmotnosti přibližně 0,5 kg.

- *Plicní edém (při akutním srdečním selhání)*

Počáteční podaná dávka je 40 mg furosemidu intravenózně. Jestliže to zdravotní stav pacienta vyžaduje, podá se za 30-60 minut dalších 20 až 40 mg furosemidu.
Furosemid je nutno užít spolu s dalšími terapeutickými opatřeními.

- *Hypertenzní krize (kromě jiných terapeutických opatření)*

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku „furosemid“ nebo na kteroukoli pomocnou látku.
Pacienti s anurií nebo renálním selháním s oligoanurií neodpovídající na léčbu furosemidem.
Renální selhání jakožto následek otravy nefrotoxickými nebo hepatotoxickými látkami.
Renální selhání spojené s hepatálním kómatem.
Pacienti s těžkou hypokalemií nebo těžkou hyponatremií.
Pacienti s hypovolemií (s nebo bez hypotenze) nebo dehydratace.
Pacienti v prekomatózním nebo komatózním stavu spojeném s jaterní encefalopatií.
Pacienti s hypersenzitivitou na sulfonamidy (např. sulfonylurea nebo sulfonamidová antibiotika) mohou vykazovat zkříženou hypersenzitivitu na furosemid.
Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pečlivé sledování je vyžadováno v následujících případech:
- Pacienti s částečnou obstrukcí odtoku moči (např. pacienti s hypertrofií prostaty, hydronefrózou, ureterostenózou). Je nutno zajistit produkci moči.
- Pacienti s hypotenzí nebo zvýšeným rizikem výrazného poklesu krevního tlaku (pacienti se stenózou koronární arterie nebo cerebrální arterie).
- Pacienti s manifestním nebo latentním diabetem mellitem nebo kolísavou glykemií (je nutné pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi).
- Pacienti se dnou nebo hyperurikemií (je nutné pravidelné sledování hladiny kyseliny močové v séru).
- Pacienti s jaterním onemocněním nebo hepatorenálním syndromem (porucha funkce ledvin spojená s těžkým onemocněním jater).
- Hypoproteinemie (spojená s nefrotickým syndromem, účinek furosemidu může být snížen a může být zvýšena jeho ototoxicita).
- Současné podání se solemi lithia (je nutné sledování hladin lithia, viz bod 4.5)
- Akutní porfyrie (použití diuretik při akutní porfyrii není považováno za bezpečné a je třeba zvláštní opatrnosti).
-V případech ascitu spolu s edémem, úbytek hmotnosti vyvolaný zvýšenou diurézou nemá přesáhnout 1 kg/den.

- Příliš rychlá diuréza může způsobit ortostatickou hypotenzi nebo akutní hypotenzní epizody.
- Nesteroidní antirevmatika (NSAID) mohou antagonizovat diuretický účinek furosemidu a dalších diuretik. Použití NSAID s diuretiky může zvýšit riziko nefrotoxicity.
- Je-li indikováno, je třeba upravit hypotenzi nebo hypovolemii před zahájením léčby.

Vyžaduje se opatrná titrace dávky
- Změny elektrolytů (např. hypokalemie, hyponatremie) Mohou být potřeba doplňky draslíku a/nebo dietní opatření kvůli kontrole nebo vyvarování se hypokalemie.
- Změny v bilanci tekutin, dehydratace, snížení objemu krve s oběhovým kolapsem a rizikem trombózy a embolie, zejména u starších pacientů při nadměrném použití přípravku .
- Ototoxicita (podá-li se rychleji než 4 mg/ml) – současné podání dalších ototoxických látek může toto riziko zvýšit (viz bod 4.5).
- Podávání vysokých dáve .
- Podávání při progresivním a závažném renálním onemocnění.
- Podávání se sorbitolem. Současné podání obou těchto látek může vést ke zvýšené dehydrataci (sorbitol může způsobit další ztrátu tekutin navozením průjmu).
- Podávání při lupus erythematodes.
- Léčba prodlužující QT interval .

Symptomatická hypotenze vedoucí k závrati, 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 pokles krevního tlaku a u pacientů majících další onemocnění, která jsou rizikem pro hypotenzi.
U nedonošených dětí (možný rozvoj nefrokalcinózy/nefrolitiázy; je nutno sledovat renální funkce a provést ultrasonografii ledvin). U nedonošených dětí se syndromem respirační tísně může diuretická léčba furosemidem během prvních týdnů života zvýšit riziko přetrvávajícího otevřeného ductus arteriosus Botalli (Botallova dučej).

Zvláštní opatrnost je třeba u pacientů, kteří trpí nedostatkem elektrolytů.
Obecně se během léčby furosemidem doporučuje pravidelně sledovat hladinu sodíku, draslíku a kreatininu v séru; zvláště pozorné sledování je vyžadováno u pacientů s vysokým rizikem rozvoje poruchy elektrolytové rovnováhy, nebo v případě významné další ztráty tekutin (např. z důvodu zvracení nebo průjmu).
Hypovolemie nebo dehydratace stejně jako jiné významné poruchy elektrolytové nebo acidobazické rovnováhy musí být upraveny. Toto může vyžadovat dočasné vysazení furosemidu.

U pacientů, u nichž je vysoké riziko radiokontrastní nefropatie, se furosemid nedoporučuje použít pro diurézu jako součást preventivních opatření proti radiokontrastní indukované nefropatii.

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 (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 Kontraindikace)
Fotosenzitivita: Byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí. Jestliže se během léčby vyskytne fotosenzitivní reakce, doporučuje se léčbu ukončit. Jestliže je opětovné podání považováno za

nezbytné, doporučuje se chránit exponované části těla před sluncem nebo umělým UVA zářením.
Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 93 mg sodíku v jedné lahvičce. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky jiné formy interakce

Nedoporučené kombinace

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

Risperidon
Před rozhodnutím risperidon použít je třeba opatrnost a zvážení rizik a výhod kombinace nebo současného podávání s furosemidem nebo s jinými silnými diuretiky. Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití ohledně zvýšené úmrtnosti starších pacientů s demencí současně užívajících risperidon.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití
Ototoxické léky (například aminoglykosidy, cisplatina):
Furosemid může zesílit ototoxicitu některých léků, například cisplatiny nebo aminoglykosidových antibiotik, jako je kanamycin, gentamicin a tobramycin, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že při podání této kombinace hrozí nevratné poškození, smí být tyto léky podány s furosemidem pouze tehdy, jsou-li k tomu závažné zdravotní důvody.

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

Karbamazepin a aminoglutethimid
Současné podání karbamazepinu nebo aminoglutethimidu může zvýšit riziko hyponatremie.

Další antihypertenzní léky
Účinek jiných antihypertenziv (diuretika a jiné léky snižující krevní tlak) může být zesílen při současném podání furosemidu

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptorů pro angiotenzin II:
Účinky jiných antihypertenziv může být zesílen současným podáním furosemidu. Závažný pokles krevního tlaku se šokem v extrémních případech i zhoršení funkce ledvin (akutní selhání ledvin v izolovaných případech) byly pozorovány v kombinaci s inhibitory ACE, kdy byl inhibitor ACE podáván poprvé nebo poprvé ve vysoké dávce (první dávka hypotenze). Pokud je to možné, léčba furosemidem má být dočasně přerušena (nebo alespoň snížena dávka) po dobu tří dnů před zahájením léčby inhibitory ACE nebo zahájením léčby antagonisty receptorů pro angiotenzin II nebo se dávka inhibitoru ACE či antagonistů receptorů pro angiotenzin II zvýší.

Pacienti užívající diuretika mohou trpět zvýrazněnou hypotenzí a zhoršením funkce ledvin; k poruše funkce ledvin může také dojít během prvního současného podávání nebo s prvním podáním vysokých dávek ACE nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II.

Thiazidy
Synergistický účinek diurézy nastává v důsledku interakce furosemidu a thiazidů.

Antidiabetika
Může dojít ke snížení glukózové tolerance, jelikož furosemid může zeslabit účinek antidiabetik.

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

Kardioglykosidy (např. digoxin) a jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit prodloužení QT intervalu
Pokles hladin draslíku může zvýšit toxicitu digitalisu; z tohoto důvodu má být sledována hladina draslíku.
Některé poruchy elektrolytů mohou zvyšovat toxicitu určitých současně podávaných léků, které mohou způsobit prodloužení intervalu QT. např. (třída Ia antiarytmik a třída III antiarytmik, jako je amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid a chinolony). Doporučuje se monitorování plazmatické hladiny draslíku a EKG.

Fibráty
Hladiny furosemidu a derivátů kyseliny fibrové v krvi (jako je klofibrát a fenofibrát) mohou být zvýšeny při jejich současném podání (zejména v případě hypalbuminemie). Nárůst účinků/toxicity má být monitorován.

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

Nefrotoxické léky (např. polymyxiny, aminoglykosidy, cefalosporiny, organoplatiny, imunosupresiva, jodované kontrastní látky, foscarnet, pentamidin)
Furosemid může zesílit nefrotoxický účinek nefrotoxických léků.
Antibiotika jako jsou cefalosporiny – porucha funkce ledvin se může rozvinout u pacientů léčených furosemidem a vysokými dávkami určitých cefalosporinů.
Při současném podání cisplatiny a furosemidu hrozí riziko ototoxického působení.
Navíc nefrotoxicita cisplatiny může být zvýšena, nepodává-li se furosemid k dosažení nucené diurézy během léčby cisplatinou v nízkých dávkách (např. 40 mg u pacientů s normální funkcí ledvin) a není-li bilance tekutin pozitivní.

Léky, které podstupují významnou renální tubulární sekreci
Probenecid, methorexát a další léky, které, podobně jako furosemid, podstupují signifikantní renální tubulární sekreci, mohou snížit účinek furosemidu. Naproti tomu furosemid může snížit eliminaci těchto látek ledvinami. Při léčbě vysokými dávkami (zejména jak furosemidu, tak jiných látek) může dojít ke zvýšení sérových hladin a ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků z důvodu podávání furosemidu nebo těchto látek.

Periferní adrenergní inhibitory
Účinky těchto přípravků mohou být zvýšeny současným podáváním furosemidu.

Fenobarbital a fenytoin:
K zeslabení účinku furosemidu může dojít po současném podávání těchto léků.

Tubokurarin, kurarinové deriváty a sukcinylcholin
Myorelaxanční účinek těchto látek může být furosemidem zesílen nebo prodloužen.

Glukokortikoidy, karbenoxolon, amfotericin B , penicilin G, ACTH, laxativa a lékořice
Podání furosemidu s glukokortikoidy, karbenoxolonem, velkým množstvím lékořice nebo dlouhodobě používanými laxativy může způsobit zvýšené ztráty draslíku. Při podání

glukokortikoidů je nutné vzít v úvahu hypokalemii a její případné zhoršení při předávkování laxativy. Vzhledem k tomu, že při podání této kombinace hrozí nevratné poruchy sluchu, smí být podána pouze tehdy, jsou-li k tomu závažné zdravotní důvody.
Hladina draslíku musí být sledována.

Sukralfát
Současné podávání sukralfátu a furosemidu může snížit natriuretický a antihypertenzní účinek furosemidu. Pacienti užívající oba léky mají být pečlivě sledováni, zda je dosaženo požadovaného diuretického a/nebo antihypertenzního účinku furosemidu. Podání furosemidu a sukralfátu má být odděleno nejméně dvě hodiny.

Perorální antikoagulancia
Furosemid zvyšuje účinky perorálních antikoagulancií.

Theofylin
Účinky theofylinu a myorelaxancií typu kurare mohou být zesíleny.

Vazopresory (např. adrenalin (epinefrin), noradrenalin (norepinefrin))
Současné podávání furosemidu může zeslabit účinky vazopresorů.

Další interakce
Souběžné užívání cyklosporinu a furosemidu je spojeno se zvýšeným rizikem dnavé artritidy.

4.6 Těhotenství a kojení

Použití během těhotenství
Furosemid nemá být podáván během těhotenství, pokud k tomu nejsou závažné zdravotní důvody. Furosemid prochází placentární bariérou, a proto může způsobit diurézu plodu. Léčba v průběhu těhotenství vyžaduje monitorování růstu plodu.

Léčba těhotenské hypertenze a edému se obecně nedoporučuje, protože může být vyvolána fyziologická hypovolemie, což způsobí snížení placentární perfuze.
Je-li nezbytné pro léčbu srdeční nebo renální insuficience použití furosemidu během těhotenství, pečlivé sledování elektrolytů, hematokritu a růstu plodu je nutné. Dosud je předmětem diskuse vytěsnění bilirubinu z vazby na albumin, a tím i zvýšení rizika vzniku jádrového ikteru při hyperbilirubinemii účinkem furosemidu. Furosemid může predisponovat plod k hyperkalciurii, nefrokalcinóze a sekundární hyperparatyreóze.

Furosemid dosahuje 100% sérové koncentrace v mateřské pupečníkové krvi. K dnešnímu dni nebyly hlášeny žádné malformace u člověka, které by mohly být spojeny s expozicí furosemidu. Nicméně, jsou jen omezené zkušenosti, aby mohl být vyhodnocen potenciální škodlivý vliv na embryo/plod.

Použití během kojení
Furosemid přechází do mateřského mléka a může inhibovat laktaci. Ženy nesmějí kojit, pokud jsou léčeny furosemidem (viz bod 4.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje
Furosemid má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
Reakce pacientů na furosemid je individuální.
Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být z důvodu léčby furosemidem náhodně snížena, zejména na začátku léčby, při změně léků nebo v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Vyhodnocení nežádoucích účinků je založeno na následující definici četnosti výskytu:
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)

Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému
Méně časté: trombocytopenie; může se manifestovat trombocytopenie, a to zejména spolu se zvýšenou tendencí k hemoragii.
Vzácné: eozinofilie, leukopenie, útlum kostní dřeně; při těchto příznacích je nutné léčbu vysadit.
Velmi vzácné: hemolytická anemie, aplastická anemie, agranulocytóza.
Těžká deplece tekutin může vést k hemokoncentraci s náchylností k trombózám, zvláště u starších pacientů.

Poruchy imunitního systému
Vzácné: těžké anafylaktické a anafylaktoidní reakce jako je anafylaktický šok (léčba viz bod 4.9).

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

Poruchy metabolismu a výživy
Zejména po dlouhodobé léčbě nebo při podávání vysokých dávek se může vyskytnout hypokalemie, hyponatremie a metabolická alkalóza. Z toho důvodu je indikováno pravidelné sledování sérové hladiny elektrolytů (zejména draslíku, sodíku a vápníku).
Může dojít k depleci draslíku, a to zejména při dietě s nízkým obsahem draslíku. Obzvláště, je-li současně snížen přísun draslíku a/nebo jsou zvýšeny extrarenální ztráty draslíku (např. při zvracení nebo chronickém průjmu), může dojít k hypokalemii jakožto důsledku zvýšených renálních ztrát draslíku.
Základní onemocnění (např. cirhóza nebo srdeční selhání), současná léčba (viz bod 4.5) a výživa mohou také predisponovat k deficitu draslíku. V takových případech je nutný odpovídající monitoring a rovněž substituční léčba.

Následkem zvýšených renálních ztrát sodíku může nastat hyponatremie s odpovídajícími příznaky, a to zejména při omezeném přísunu chloridu sodného.

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

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

Mohou se zvýšit hladiny kyseliny močové a objevit se dnavé záchvaty.

Může se rozvinout metabolická alkalóza, nebo se s furosemidem může zhoršit preexistující metabolická alkalóza (např. dekompenzovaná jaterní cirhóza).

Poruchy nervového systému
Vzácné: parestezie, vertigo, závratě, ospalost, zmatenost, pocit tlaku v hlavě
Není známo: závratě, mdloby a ztráta vědomí (způsobená symptomatickou hypotenzí).

Poruchy oka
Vzácné: zhoršení krátkozrakosti, rozmazané vidění; poruchy vidění s příznaky hypovolemie.

Poruchy ucha a labyrintu
Vzácné: Dysakuzie a/nebo hučení v uších (tinnitus aurium) způsobené furosemidem jsou vzácné a obvykle přechodné; četnost výskytu je vyšší při rychlém intravenózním podání, zejména u pacientů s renálním selháním nebo hypoproteinemií (např. při nefrotickém syndromu).
Méně časté: hluchota (někdy nevratná)

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

Gastrointestinální poruchy
Vzácné: nauzea, zvracení a průjem, anorexie, žaludeční obtíže, zácpa, sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest
Velmi vzácné: akutní pankreatitida, intrahepatální cholestáza, cholestatická žloutenka, hepatální ischemie, zvýšení hladin jaterních transamináz.

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Méně časté: pruritus, kožní a mukózní reakce (např. bulózní exantém, vyrážka, kopřivka, purpura, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivita).
Vzácné: vasculitis, exacerbace nebo aktivace lupus erythematodes.
Není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Vzácné: svalové křeče v nohou, astenie, chronická artritida.

Poruchy ledvin a močových cest
Diuretika mohou zhoršit nebo odhalit příznaky akutního zadržování moči (poruchy vyprazdňování močového měchýře, hyperplazie prostaty nebo zúžení močové trubice), vaskulitidu, glykosurii, přechodné zvýšení hladiny kreatininu a močoviny v krvi.
Vzácné: intersticiální nefritida

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím
U nedonošených dětí léčených furosemidem se může vyvinout nefrokalcinóza a/nebo nefrolitiáza v důsledku ukládání vápníku v ledvinné tkáni.
U nedonošených dětí se syndromem respirační tísně, může diuretická léčba furosemidem během prvních týdnů života zvýšit riziko přetrvávajícího otevřeného ductus arteriosus Botalli (Botallova dučej).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Vzácné: febrilní stavy; po intramuskulárním podání se mohou objevit lokální reakce, jako je bolest.

Vyšetření
Vzácné: během léčby furosemidem se mohou zvýšit hladiny cholesterolu a triacylglycerolů v séru.

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

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

Pro děti upravte výše uvedené dávkování podle jejich tělesné hmotnosti.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

Diuretický účinek furosemidu se dostavuje během 15 minut od intravenózního podání.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Distribuční objem furosemidu je 0,1 až 1,2 l/kg tělesné hmotnosti. Distribuční objem může být zvýšen v závislosti na souběžném onemocnění.
Vazba na bílkoviny (převážně na albumin) je vyšší než 98%.

Eliminace
Furosemid je eliminován převážně v nekonjugované formě, a to především sekrecí v proximálním tubulu. Po intravenózním podání se 60 % až 70 % furosemidu eliminuje tímto způsobem. Glukuronové metabolity furosemidu představují 10 % až 20 % látky vyloučené močí. Zbytek dávky je eliminován stolicí, pravděpodobně biliární sekrecí. Po intravenózním podání je plazmatický poločas furosemidu v rozmezí 1 až 1,5 hodiny.
Furosemid je vylučován do mateřského mléka. Přechází placentární bariérou a pomalu se dostává do plodu. Furosemid dosahuje podobných koncentrací u matky, plodu a novorozence.

Porucha funkce ledvin
Při poruše funkce ledvin je eliminace furosemidu pomalejší a jeho poločas zvýšen. U pacientů s s onemocněním ledvin v konečném stádiu je průměrný poločas 9,7 hodiny. Při závažném multiorgánovém selhání se může poločas pohybovat mezi 20-24 hodinami.
Při nefrotickém syndromu vede nižší koncentrace plazmatických proteinů k vyšším koncentracím nekonjugovaného furosemidu (volného). Na druhou stranu je účinnost furosemidu u těchto pacientů snížena z důvodu intratubulární vazby na albumin a z důvodu snížené tubulární sekrece.
Furosemid je špatně dialyzovatelný u pacientů podstupujících hemodialýzu, peritoneální dialýzu nebo CAPD (kontinuální ambulantní peritoneální dialýza).

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

Městnavé srdeční selhání, těžká hypertenze, starší pacienti
Eliminace furosemidu je pomalejší z důvodu snížené funkce ledvin u pacientů s městnavým srdečním selháním, s těžkou hypertenzí nebo u starších pacientů.

Nedonošené děti a novorozenci
V závislosti na stupni vývoje ledvin může být eliminace furosemidu pomalá. U dětí s nedostatečnou kapacitou glukuronidace je metabolismus léčiva také snížen. U donošených novorozenců je poločas obecně nižší než 12 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie chronické toxicity u potkanů a psů prokázaly změny renálních funkcí (mezi jinými například fibrózní degeneraci a kalcifikaci ledvin).
V rámci studií reprodukční toxicity na plodech potkanů došlo po podání vysokých dávek ke sníženému výskytu diferencovaných glomerulů, k anomáliím skeletu lopatek, pažních kostí a žeber (vyvoláno hypokalemií). U plodů myší a králíků došlo po podání vysokých dávek k hydronefróze. Výsledky získané v rámci studie na myších a v rámci jedné ze tří studií na králících ukázaly zvýšený výskyt a závažnost hydronefrózy (rozšíření ledvinových pánviček, v některých případech močovodů) u plodů pocházejících od léčených samic ve srovnání s výskytem u plodů z kontrolní skupiny.
Předčasně narození králíci vykazovali po podání furosemidu vyšší výskyt intraventrikulární hemoragie oproti jejich sourozencům léčeným fyziologickým roztokem, a to zřejmě z důvodu intrakraniální hypotenze vyvolané furosemidem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný
hydroxid sodný
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Furosemid se může vysrážet z roztoku v kapalinách s nižším pH. Tento léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky
Po prvním otevření: Po otevření musí být přípravek použit okamžitě.
Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C, je-li zajištěna ochrana před světlem.
Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím na odpovědnosti uživatele a normálně tato doba nesmí být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

250 mg ve 25 ml: Injekční lahvička z jantarově hnědého skla třídy I uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a s červeným odtrhovacím víčkem obsahující 25 ml roztoku.

Velikosti balení:
1, 5, 10 x 25 ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekce furosemidu naředěná na 1 mg/ml je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného na infuzi, a roztokem mléčnanu sodného na infuzi po dobu 24 hodin. Ředění injekčního roztoku je nutno provést za aseptických podmínek.

Roztok se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahoval částice a nebo nevykazoval změnu barvy. Roztok má být použit pouze v případě, že je čirý a bez částic. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Pouze k jednorázovému použití, nespotřebovaný obsah po prvním použití zlikvidujte.

Furosemid 10 mg/ml nesmí být mísen s žádnými jinými léky v injekční lahvičce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 28. 3. 2019:
Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velká Británie

Od 29. 3. 2019:
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

50/574/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 2. 2019